

**DARSTELLUNG UND DEHYDRIERUNG  
3-AMINOALKYLSUBSTITUIERTER  
PIPERIDINE**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
im Fachbereich Pharmazie  
der Freien Universität Berlin**

---

**vorgelegt von  
Franz Specks  
aus Golkrath**

**1973**

---



# DARSTELLUNG UND DEHYDRIERUNG 3-AMINOALKYLSUBSTITUIERTER PIPERIDINE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
im Fachbereich Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Franz Specks  
aus Golkrath



Berichterstatter: Professor Dr. H. Möhrle  
Professor Dr. H. Fenner

Promotionsdatum: 14. 2. 73

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Hans Möhrle an den Pharmazeutisch-chemischen Instituten der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und der Freien Universität Berlin.

Für seine großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung danke ich Herrn Professor Möhrle recht herzlich.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## MEINEN ELTERN



# INHALTSVERZEICHNIS

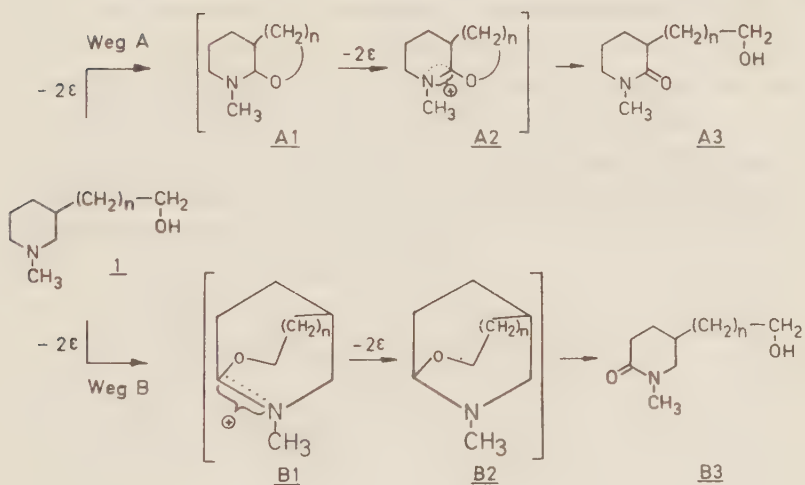
|                                                                                 | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung und Problemstellung                                                  | 1     |
| A. Synthese der 1-Methyl-3-aminoalkyl-piperidine                                | 4     |
| I. N-(prim. -Alkyl)-amine                                                       | 4     |
| II. N-(sek. -Alkyl)-amine                                                       | 6     |
| 1. 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin                                         | 6     |
| 2. 1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidin                                          | 8     |
| 3. 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-piperidin                               | 11    |
| III. N.(tert. -Alkyl)-amine                                                     | 13    |
| 1. 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin                               | 13    |
| a) Synthese durch Reduktion einer $\alpha$ -Hydroxynitroverbindung              | 13    |
| b. Synthese durch Ritter-Reaktion                                               | 20    |
| 2. 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin                                | 21    |
| IV. Versuch einer Ritter Reaktion an basisch substituierten Diphenylcarbinolen  | 23    |
| V. Versuch einer Synthese von 1-Methyl-3-(2-amino-2,2-diphenyl-äthyl)-piperidin | 25    |
| B. Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der Diamine                                | 27    |
| I. Dehydrierung der 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidine                        | 29    |
| 1. Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-amino-butyl)-piperidin als Modell             | 29    |
| 2. Gaschromatographische Analyse der Dehydrierungsprodukte                      | 33    |
| 3. Octahydro-1,8-naphthyridine                                                  | 35    |
| 4. 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidone                                         | 38    |
| 5. 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridin                                   | 41    |

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II. Dehydrierung der 1-Methyl-3-(2-amino-alkyl)-piperidine                               | 49 |
| III. Stereochemie der Aminalbildung                                                      | 54 |
| C. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin | 60 |
| Zusammenfassung                                                                          | 62 |
| Beschreibung der Versuche                                                                | 67 |

# EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung tertiärer Amine, die in geeigneter Stellung eine weitere nucleophile Funktion aufweisen, kommt es zu einem Nachbargruppeneffekt, der zu einer doppelten Dehydrierung führt <sup>1)</sup>.

Nichtsymmetrische Moleküle können dabei verschiedene Reaktionsprodukte gleicher Oxydationsstufe liefern. Tatsächlich erhielt Weber <sup>2)</sup> bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-hydroxyalkylpiperidinen I sowohl das 2-Piperidon A3, als auch das 6-Piperidon B3.



1) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) u. früh. Mitt.

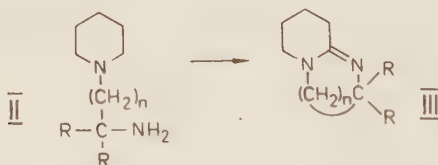
2) H. Weber, Dissertation Tübingen 1968

Dies war nach dem angenommenen Reaktionsmechanismus<sup>1)</sup>, der in erster Stufe eine Imoniumstruktur fordert, grundsätzlich verständlich, da hier zwei nicht gleichwertige Imoniumverbindungen A 1 und B 1 möglich sind. Trotzdem überraschte, daß Weg B weiter verfolgt wird, da bei der zweiten Dehydrierung ein Zwischenprodukt B 2 postuliert werden muß, das nach der Bredt'schen Regel verboten ist. Allerdings sind in letzter Zeit solche "verbotenen" Verbindungen vereinzelt nachgewiesen worden<sup>3) 4)</sup>.

Ziel dieser Arbeit war es daher:

Den Reaktionsmechanismus zu untersuchen und festzustellen, ob es sich bei der Bildung 3-substituierter 6-Dehydro-Piperidinverbindungen um eine unspezifische Dehydrierung handelt oder die stereoelektronische Dehydrierung eine energiereiche Zwischenstufe durchläuft, die der Bredt'schen Regel nicht unterworfen ist<sup>5)</sup>.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung schien es günstiger, als Nachbargruppe anstelle der Hydroxyfunktion die primäre Aminogruppe zu wählen, da von Mayer<sup>6)</sup> und Engelsing<sup>7)</sup> gezeigt worden war, daß bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von primär/tertiären Diaminen II die cyclischen Stufen in Form von Amidinen III erhalten bleiben können, wogegen quartäre N,O-Acetale (z. B. A 2) immer hydrolysieren.



3) J. A. Marshall u. H. Faubl, J. Amer. chem. Soc. 89, 5956 (1967)

4) J. R. Wiseman, J. Amer. chem. Soc. 89, 5966 (1967)

5) C. A. Grob u. A. Siebert, Helv. chim. Acta 50, 2531 (1967)

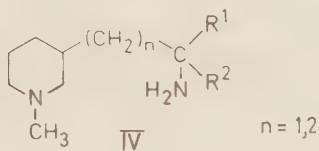
6) S. Mayer, Dissertation Tübingen 1968

7) R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970

Es bestanden also folgende Voraussetzungen für die Studien:

1)

Die Ausarbeitung von präparativen Synthesen für die weitgehend unbekannten 1-Methyl-3-aminoalkyl-piperidine IV.



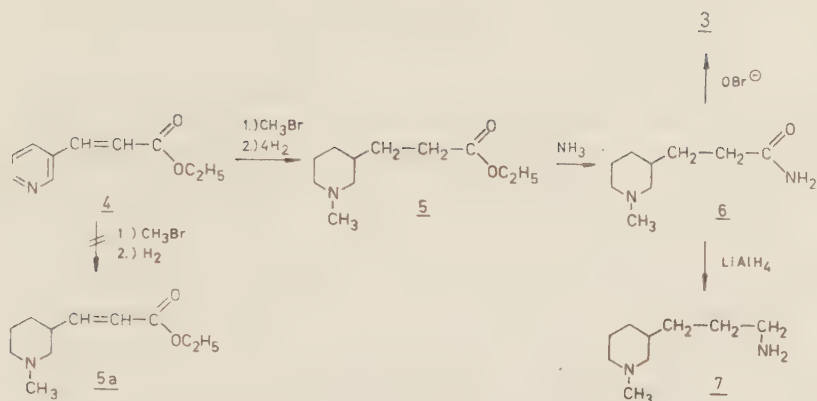
Aufgrund bisheriger Erfahrungen war es sinnvoll, sich auf 3-Amino-äthyl- und 3-Aminopropyl-Derivate (n = 1 und 2) zu beschränken, da nur bei der Möglichkeit der Bildung von 5- oder 6-Ringen die erforderliche Cyclisierungstendenz zu erwarten ist. Verschiedene Substitutionsmuster des die Aminofunktion tragenden C-Atoms sollten schließlich Aussagen über die sterische Beeinflussung bei der Annäherung des Reagenzes, bei der Ringbildung und bei der Hydrolysestabilität der Dehydrierungsprodukte zulassen.

2)

Die Untersuchung, ob die Diamine IV überhaupt dehydriert werden und in diesem Falle den Hydroxyaminen vergleichbar reagieren.

Hierzu war die Trennung der Reaktionsprodukte, ihre Strukturaufklärung und quantitative Bestimmung erforderlich.

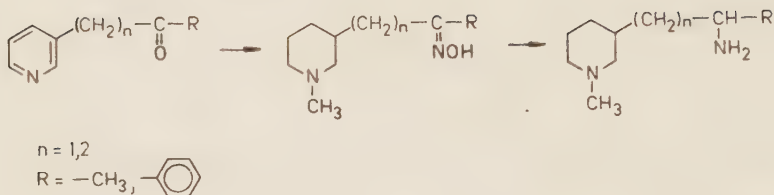




Einfacher und in der Ausbeute günstiger war es, das Methobromid des 3-Pyridylacrylsäureesters 4 mit Rhodium-Kohle zum gesättigten cyclischen Amin 5 zu hydrieren. Dabei wurde die in Konjugation zum aromatischen System befindliche Doppelbindung unter den angegebenen Bedingungen stets mitydriert, so daß in keinem Fall der Piperidylacrylester 5 a erhalten werden konnte. Das Amid 6, welches aus 5 durch Aminolyse erhalten wurde, konnte schließlich nach Hofmann zu 3 abgebaut werden.

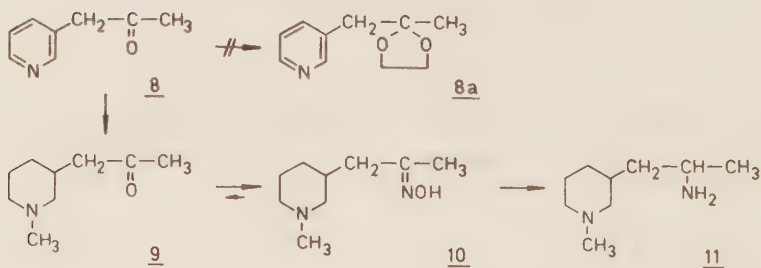
Das Aminopropylderivat 7 war durch Lithiumalanat-Reduktion des Amids 6 in guter Ausbeute zugänglich.

## II. N-(sek. -Alkyl)-amine



Zur Darstellung der Piperidinderivate mit N-(sek. -Alkyl)-amino-Funktion in 3-Stellung boten sich als Ausgangssubstanzen bereits bekannte, entsprechende Pyridinketone an, welche über ihre Piperidinoxime in die jeweiligen Amine überführt werden sollten.

### 1) 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin (11)



Ausgehend vom 3-Pyridylaceton 8, das nach Burger und Walter<sup>10)</sup> leicht zugänglich ist, sollte zunächst dieses Keton mit Äthylenglykol ins Ketal 8a übergeführt werden, um eine Reduktion der Carbonylgruppe bei der Ringhydrierung zu vermeiden. Da jedoch trotz mehrfacher Abwandlung der Reaktionsbedingungen alle Ketalisierungsversuche fehlschlagen, wurde das Methobromid von 8 direkt mit Rhodium/Kohle hydriert und dabei praktisch ausschließlich das Piperidylketon 9 erhalten.

Nach Überführung in das Oxim 10 sollte nun zum Amin 11 reduziert werden. Dabei erwies sich jedoch das Oxim als überraschend beständig. So gelang weder eine katalytische Hydrierung mit Platindioxid bei Atmosphärendruck<sup>11)</sup>, noch eine Reduktion mit amalgamierter Aluminiumfolie in feuchtem Äther<sup>12)</sup>, und selbst mit Natrium in siedendem Äthanol<sup>13)</sup> trat keine Umsetzung ein. Mit Raney-Legierung in Natronlauge/Äthanol nach einer Vorschrift von Staskun und van Es<sup>14)</sup> wurde jedoch schließlich in guter Ausbeute das Amin 11 erhalten. Die als Konkurrenzreaktion verlaufende Ausbildung des entsprechenden Alkohols konnte hierbei durch Kühlen des Ansatzes zurückgedrängt werden.

---

10) A. Burger u. R. Walter, J. Amer. chem. Soc. 72, 1988 (1950)

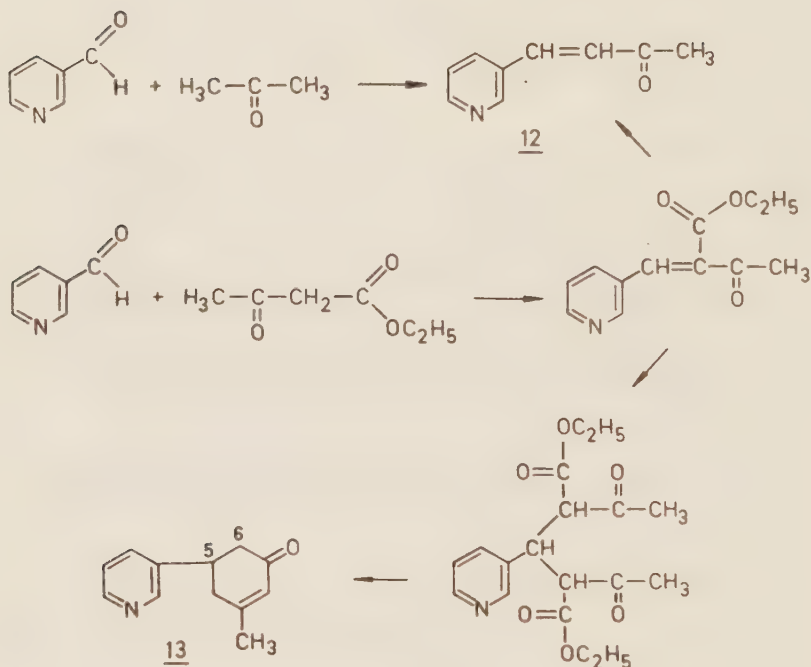
11) A. Dornow u. K. Bruncken, Chem. Ber. 83, 189 (1950)

12) O. Piloty u. J. Neresheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 514 (1906)

13) V. Prelog u. S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta 28, 178 (1945)

14) B. Staskun u. T. van Es, J. chem. Soc. (London), 1966 c, 531

2) 1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidin (16)



Trans-3-Pyridalacetone **12** lässt sich nach Marvel und Stille<sup>15)</sup> in einer Aldolkondensation aus Pyridin-3-aldehyd und Aceton gewinnen. Im Gegensatz zu den Angaben dieser Autoren wurde **12** aber auch durch Kondensation von Pyridin-3-aldehyd mit Acetessigester unter Katalyse von Diäthylamin bei einer Reaktionstemperatur von  $-10^\circ$  nach anschließender Ketonspaltung erhalten. Erst beim Anstieg der Reaktions-

15) C.S. Marvel u. J.K. Stille, J. org. Chemistry 22, 1455 (1957)

temperatur auf über  $0^{\circ}$  fand überwiegend Michael-Addition eines weiteren Moleküls Acetessigester an das zunächst gebildete Olefin statt, so daß nach der Behandlung mit Salzsäure das Cyclohexenon-derivat 13 zum Hauptprodukt wurde.

Die Lage der Doppelbindung im Cyclohexenring dieser Substanz war von Marvel und Stille nicht festgelegt worden, da sie die Möglichkeit einer Wanderung der Doppelbindung beim Ringschluß in die mesomeriebegünstigte  $\Delta^5$ -Position in Betracht zogen. Eine eindeutige Entscheidung für die angegebene Formulierung von 13 ließ sich mit Hilfe des NMR-Spektrums dieser Verbindung treffen.

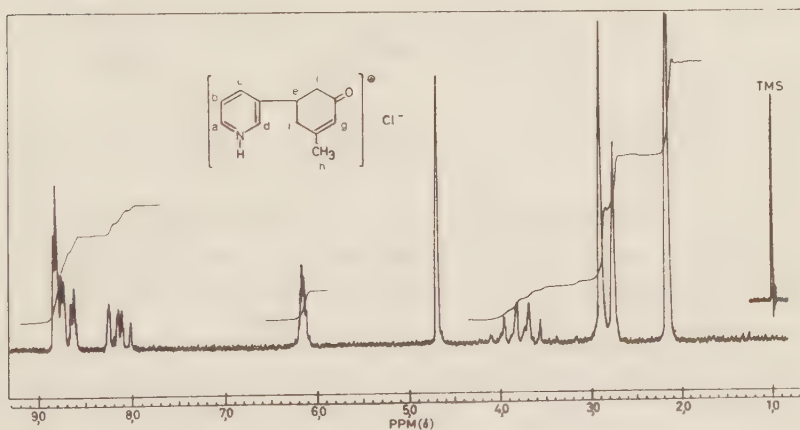
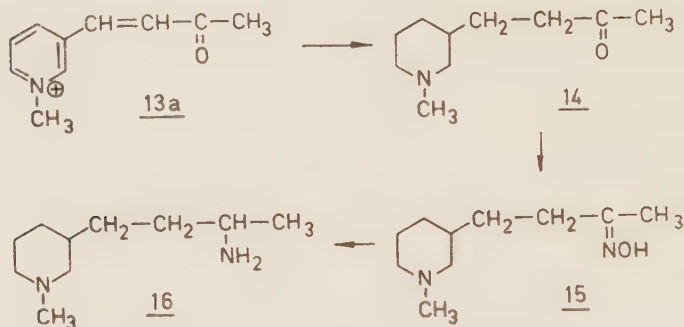


Abb. 1: NMR-Spektrum von 3-Methyl-5-(3-pyridyl)- $\Delta^2$ -cyclohexenon-Hydrochlorid in  $D_2O$

Das NMR-Spektrum des Hydrochlorids von 13 weist neben dem charakteristischen Aufspaltungsmuster für in 3-Stellung substituierte, protonierte Pyridine mit zwei Schwerpunkten (bei 8,27 ppm für  $H_c$  und bei 8,87 ppm für die restlichen Protonen) ein Multiplett für  $H_g$  bei 6,15 ppm

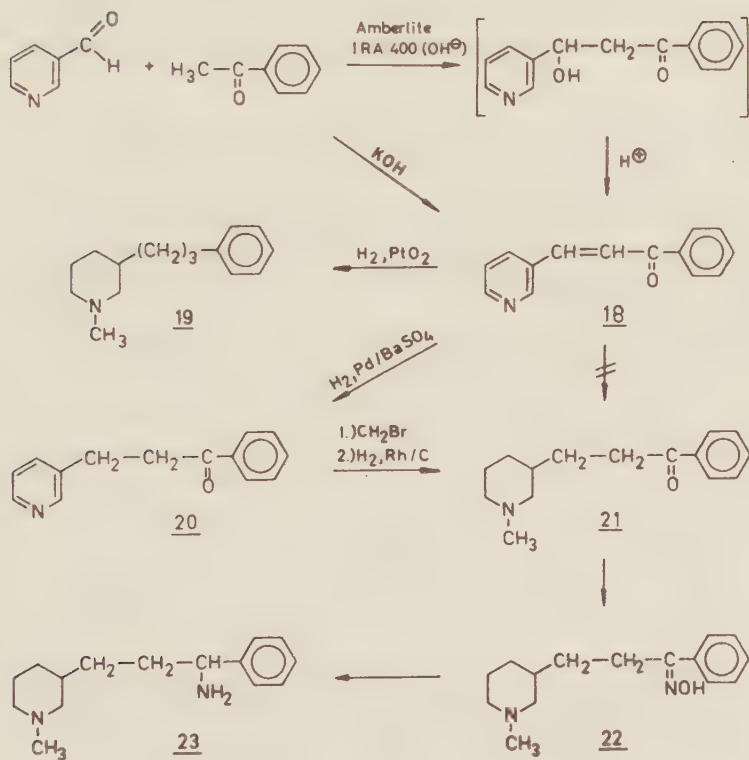
und ein Pentuplett für  $H_e$  bei 3,83 ppm auf. Die beiden Methylengruppen  $H_f$  und  $H_i$  ergeben wegen der leichten Ringinversion des Cyclohexenonsystems ein angenähertes Dublett bei 2,83 ppm, während das Signal für die Methylgruppe  $H_h$  bei 2,17 ppm durch vinyliche Kopplung mit  $H_g$  ebenfalls zu einem Dublett mit kleiner Kopplungskonstante ( $J = 1,5$  Hz) aufgespalten wird.



Die Hydrierung des Methobromides 13a mit Rhodium/Kohle verlief wie beim entsprechenden Ester 5 stets unter gleichzeitiger Hydrierung der Doppelbindung in der Seitenkette bis zum gesättigten Keton 14.

Das Ketoxim 15 ließ sich sowohl mit Raney-Legierung, als auch mit Natrium in Äthanol in etwa gleich guten Ausbeuten zum Amin 16 reduzieren.

3) 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-piperidin (23)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Boehme und Koo<sup>16)</sup> wurde Pyridin-3-aldehyd mit Acetophenon unter Katalyse eines basischen Ionenaustauschers zu trans-3-Pyridylacrylophenon 18 kondensiert. Da bei die-

16) W.R. Boehme u. J. Koo, J. org. Chemistry 26, 3589 (1961)

sem Verfahren jedoch neben dem gewünschten Produkt viel Polymerisat entsteht, welches die Aufarbeitung sehr erschwert, erwies sich die Synthese nach Marvel, Coleman und Scott <sup>17)</sup> als günstiger.

Dabei wird unter Alkalihydroxidbehandlung das ungesättigte Keton 18 neben etwa 10 % eines hochmolekularen Michael-Additionsproduktes erhalten.

Ebenso wird nach der Vorschrift von Klosa <sup>18)</sup> keine Reinsubstanz, sondern ein Gemisch dieser beiden Substanzen erhalten.

Der von Klosa angegebene Schmp. von 232-234° entspricht jedoch weder dem Pyridylacrylophenon 18 (Schmp. <sup>15)</sup> 102°), noch dem Produkt der Michael-Addition (Schmp. 265°).

Entsprechend der Darstellung von 5 und 14 sollte im Pyridin-3-acrylophenon 18 gleichzeitig der Pyridinring und die in Konjugation dazu stehende Doppelbindung in der Seitenkette hydriert werden. Überraschenderweise gelang es jedoch weder das Methobromid, noch das Hydrochlorid von 18 mit Rhodium-Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck zu hydrieren. Bei allen diesbezüglichen Versuchen färbte sich die Lösung nach kurzer Zeit dunkel. Der Katalysator wurde durch Zersetzungsprodukte vergiftet, und auch durch Zugabe neuen Katalysators ließ sich keine weitere Wasserstoffaufnahme erreichen.

Bei Verwendung von Platindioxid-Katalysator nach Dornow und Schacht <sup>19)</sup> verlief die Hydrierung dagegen ausschließlich unter gleichzeitiger Hydrogenolyse der Ketofunktion bis zum sauerstofffreien Derivat 19.

Mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in Äthanol ließ sich die zur Ketofunktion  $\alpha$ -ständige Doppelbindung jedoch selektiv zu 20 hydrieren, welches nun ins Methobromid überführt und hydriert werden konnte.

Die Reduktion des Oxims 22 mit Raney-Legierung oder Natrium in Äthanol ergab schließlich das gewünschte Amin 23.

---

17) C.S. Marvel, L.E. Coleman u. G.P. Scott, J. org. Chemistry 20, 1785 (1955)

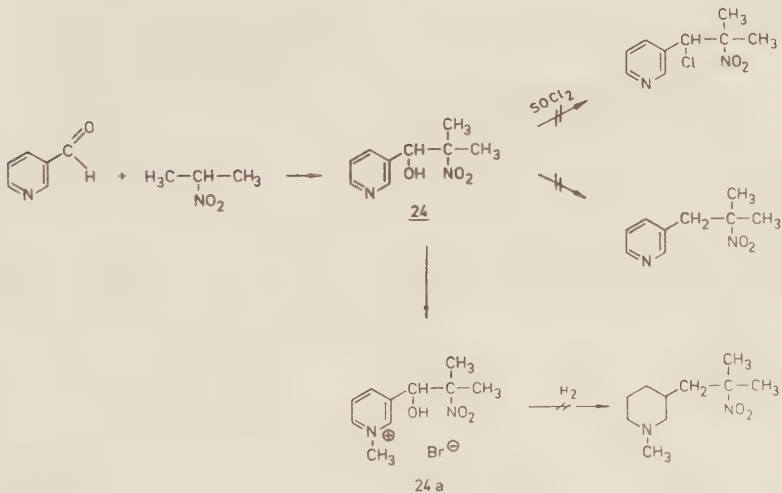
18) J. Klosa, Arch. Pharmaz. 289, 177 (1956)

19) A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. 80, 505 (1947)

### III. N-(tert.-Alkyl)-amine

#### 1) 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (33)

##### a) Synthese durch Reduktion einer $\alpha$ -Hydroxy-nitroverbindung



Als Ausgangssubstanz für die Darstellung des 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidins erschien die  $\alpha$ -Hydroxy-nitroverbindung **24** geeignet, welche in einer Knoevenagel-Reaktion aus Pyridin-3-aldehyd und 2-Nitropropan gewonnen werden konnte.

Die reduktive Entfernung der Hydroxylfunktion aus **24** mußte bei Atmosphärendruck durchgeführt werden, da eine Anlage zur Druckhydrierung nicht zur Verfügung stand. Aus Pyridylcarbinolen läßt sich die Hydroxylfunktion aber im allgemeinen schon bei Normaldruck leicht hydrogenolytisch entfernen.

Da eine Aminogruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Hydroxylfunktion die Hydrogenolyse erschwert<sup>20)</sup>, wurde zunächst eine Abspaltung der Hydroxylgruppe vor erfolgter Reduktion der Nitrofunktion versucht. Hierbei bestätigte sich jedoch wieder die Beobachtung von Gakenheimer<sup>21)</sup>, daß  $\alpha$ -Hydroxy-nitroverbindungen bei Hydrierungen in neutralem Milieu leicht in ihre Ausgangsverbindungen gespalten werden. Aber auch beim Arbeiten in saurem Milieu verlief die Hydrolyse von 24 immer schneller als eine Hydrogenolyse, so daß bei allen Versuchen einer hydrogenolytischen Abspaltung der Hydroxylfunktion aus 24 oder dem entsprechenden Methobromid 24 a mit Rhodium/Kohle, Platindioxid<sup>22)</sup>, Palladium/Bariumsulfat<sup>23)</sup>, Jodwasserstoff/Phosphor<sup>24)</sup> und Jod/Phosphor/Phosphorsäure<sup>25)</sup> hauptsächlich Zeretzungsprodukte erhalten wurden.

Ein Versuch, nach Emde<sup>25)</sup> oder Mosher und Tessieri<sup>26)</sup> zunächst mit Thionylchlorid ins Halogenderivat zu überführen, ergab keine Umsetzung.

---

20) K. Kindler, B. Hedemann u. E. Schärf, Liebigs Ann. Chem. 560, 215 (1948)

21) W.C. Gakenheimer u. W.H. Hartung, J. org. Chemistry 9, 85 (1944)

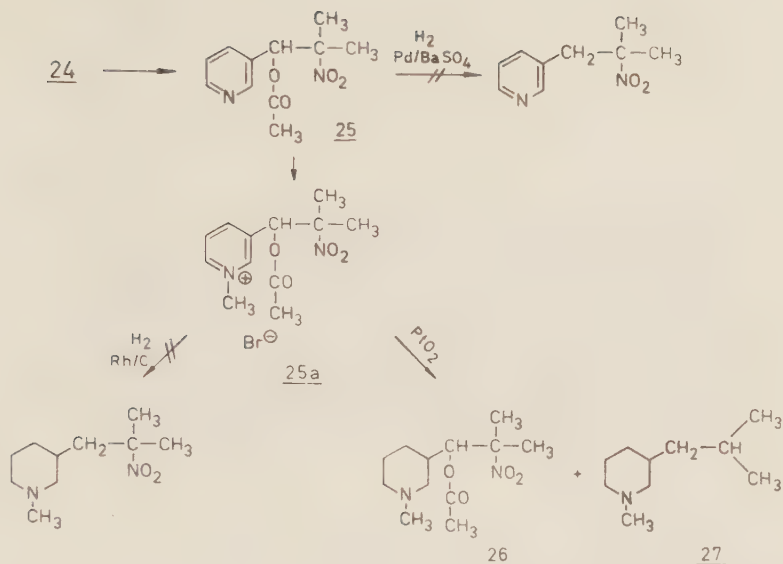
22) T.A. Geissmann u. E. Hinreiner, J. Amer. chem. Soc. 72, 782 (1951)

23) K.W. Rosenmund u. E. Karg, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1850 (1942)

24) B.L. Zenitz, F.B. Macks u. M.L. Moore, J. Amer. chem. Soc. 70, 955 (1948)

25) H. Emde, Helv. chim. Acta 12, 373 (1929)

26) H.S. Mosher u. J.E. Tessieri, J. Amer. chem. Soc. 73, 4925 (1952)



Aussichtsreicher als der Einsatz der freien Hydroxy-nitroverbindung war die Verwendung ihres Acetylderivates 25, da durch die Veresterung die Tendenz zur Hydrolyse aufgehoben und gleichzeitig eine Hydrogenolyse erleichtert wird<sup>9) 27)</sup>.

Doch auch jetzt trat bei einer Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat-Katalysator in Äthanol<sup>9)</sup> oder Eisessig/Perchlorsäure<sup>23)</sup> keine Reaktion ein.

Die Hydrierung des Methobromides 25 a mit Platindioxid bestätigte die Befunde von Zymalkowski<sup>27)</sup> und Shoppe<sup>28)</sup>, daß Essigsäurezusatz

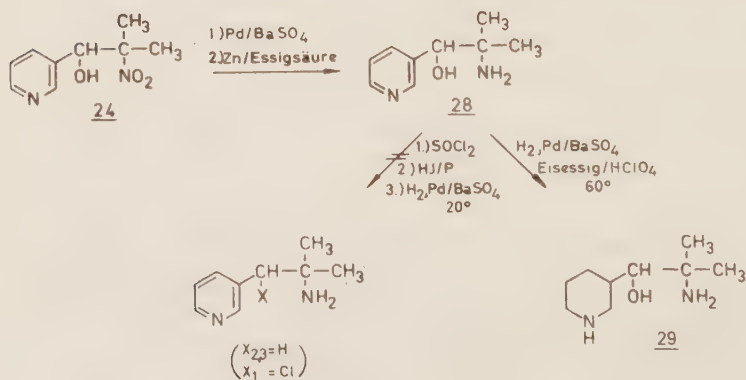
27) F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 287, 505 (1954)

28) C. W. Shoppe, J. chem. Soc. (London) 1957, 3107

die Hydrogenolyse von Estern zurückdrängt, denn trotz verschiedener Abwandlung der Versuchsbedingungen verlief bei Anwesenheit von Essigsäure die Hydrierung des Pyridinringes immer schneller als die Hydrogenolyse der Estergruppe, so daß als einziges Hydrierungsprodukt das Piperidinderivat 26 mit unversehrter Estergruppierung erhalten wurde.

Beim Arbeiten in wässriger Lösung war dagegen die Hydrogenolysegeschwindigkeit teilweise größer als die Hydrierungsgeschwindigkeit des Pyridinringes, und das Reaktionsgemisch enthielt neben dem Piperidinester 26 zu 35 % ein sauerstoffreies Piperidinderivat 27. Die Untersuchung dieses einzigen weiteren Hydrierungsproduktes neben 26 zeigte jedoch, daß eine funktionelle Gruppe in der Seitenkette fehlte. Neben der Hydrogenolyse der Hydroxylfunktion war es also in gleichem Maße zu einer hydrogenolytischen Abspaltung der Nitrofunktion gekommen.

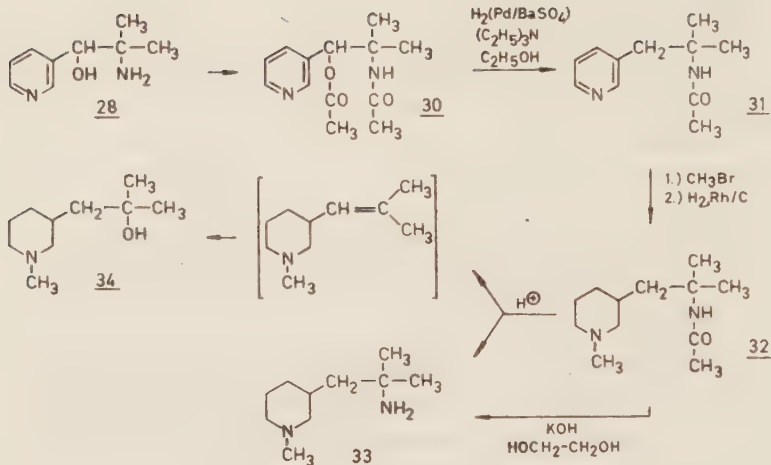
Um einen negativen Einfluß der Nitrogruppe auf die Hydrogenolyse auszuschließen, wurde zum  $\alpha$ -Hydroxyamin 28 reduziert. Doch auch hierin erwies sich die Hydroxylfunktion als äußerst beständig.



Wie beim entsprechenden Phenylderivat <sup>24)</sup> ließ sich mit Palladium/Bariumsulfat keine Hydrogenolyse erreichen. Bei Temperaturerhöhung erfolgte lediglich eine Hydrierung des Pyridinringes zu 29. Im Gegensatz zum Phenylderivat trat aber auch mit Jodwasserstoff/Phosphor keine Umsetzung ein.

Dieser zunächst erstaunliche Unterschied zwischen Phenyl- und Pyridylanalogen, wie auch der negative Ausfall aller säurekatalysierten Hydrogenolyseversuche lassen sich dadurch erklären, daß für die Hydrogenolyse einer Alkoholfunktion die Nachbarschaft eines aromatischen Systems unerlässlich ist.

Durch Salzbildung wird jedoch der aromatische Charakter des ohnehin schon  $\pi$ -elektronenarmen Pyridinsystems noch weiter vermindert, was zu einer Desaktivierung des sauerstoff-tragenden C-Atoms führt.



Entsprechend einer Pyridinamin-Synthese von Zymalkowski<sup>9)</sup> wurde 28 ins Diacetylderivat 30 überführt.

Hierdurch erreicht man einerseits eine stärkere Polarisierung der Kohlenstoff-Sauerstoffbindung und zum anderen eine Maskierung der  $\alpha$ -ständigen Aminofunktion, was insgesamt zu einer wesentlichen Erleichterung der Hydrogenolyse führen sollte.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Synthesen ließ sich jedoch auch jetzt mit Palladium/Bariumsulfat in Äthanol keine Wasserstoffaufnahme erreichen. Erst in einer Mischung aus gleichen Teilen Äthanol und Triäthylamin<sup>29)</sup> fand eine - allerdings langsame - Hydrogenolyse zum Pyridinamid 31 statt.

29) F. Zymalkowski, Th. Schuster u. H. Scherer, Arch. Pharmaz. 302, 272 (1969)

Der Versuch einer Verseifung des Piperidinamides 32 durch Kochen mit konz. Salzsäure führte nicht ausschließlich zum Alken, wie dies für analoge Derivate beschrieben ist <sup>30)</sup>, sondern ergab ein Gemisch aus dem Amin 33 und dem Alkohol 34, der durch Wasseranlagerung an das intermediär gebildete Olefin entsteht.

Reines Amin 34 ließ sich dagegen in glatter Reaktion durch Behandlung des Amides mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol erhalten.

Die im Vergleich zu anderen Pyridylcarbinolen stark erschwerte Hydrogenolyse dieser Verbindung bestätigt die Annahme von Zymalkowski <sup>29)</sup>, daß katalytische Hydrogenolysen nach einem  $S_N2$ -Mechanismus verlaufen. Die zur Hydroxylfunktion  $\alpha$ -ständige trisubstituierte Methylgruppe behindert sterisch einen Angriff am sauerstoff-tragenden C-Atom "von der Rückseite her" durch den an der Katalysatoroberfläche gebundenen Wasserstoff.

Dementsprechend findet auch eine Hydrogenolyse von 25 a mit Platindioxid nur statt, nachdem die Abspaltung der Nitrofunktion zu einer Entschirmung des Carbinol-C-Atoms geführt hat.

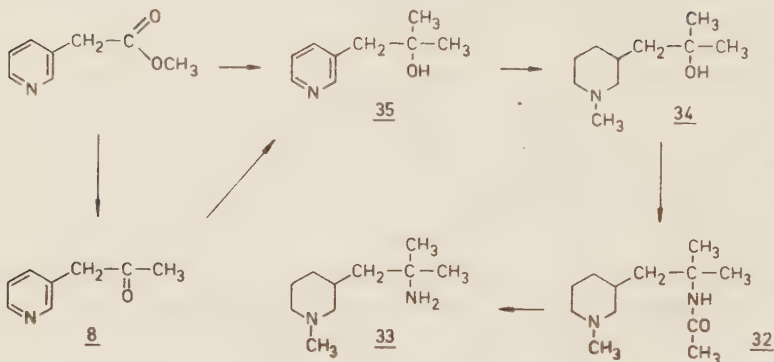
Daß in diesen Verbindungen eine sterische Behinderung durch die trisubstituierte Methylgruppe vorliegt, wird u.a. auch durch das Fehlschlagen der Umsetzungen mit Thionylchlorid bewiesen, da diese Reaktionen bei Anwesenheit von Pyridin nach einem  $S_N2$ -Mechanismus verlaufen. <sup>31)</sup>

---

30) J. J. Ritter u. P. P. Minieri, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 (1948)

31) Diels-Ruske, Einführung in die organische Chemie, Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr. 1966 S. 141

# b) Synthese durch eine Ritter-Reaktion



Ein weiterer Syntheseweg für das N-(tert.-Alkyl)-amin 33 bedient sich der Ritter Reaktion <sup>32)</sup> zur Einführung der Aminofunktion.

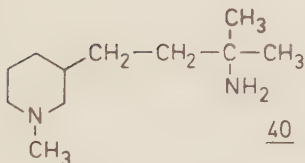
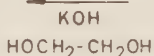
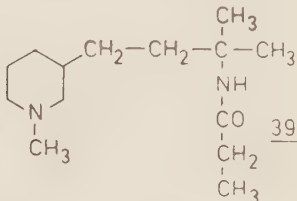
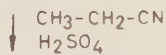
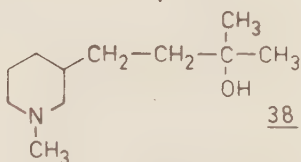
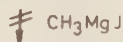
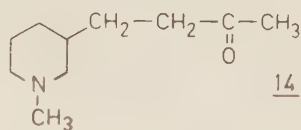
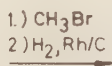
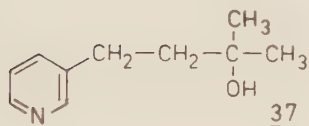
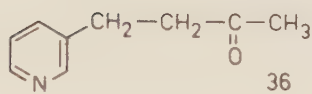
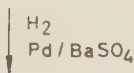
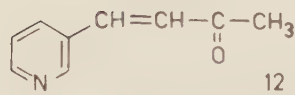
Ausgehend vom Pyridin-3-essigsäuremethylester wurde durch Grignardierung mit Methylmagnesiumjodid hauptsächlich der tert. Alkohol 35 neben wenig Keton 8 erhalten.

Nach Überführung in das Piperidinderivat 34 ergab eine Ritter-Reaktion in guter Ausbeute das Amid 32, welches alkalisch zum Amin 33 verseift wurde.

Diese präparativ einfachere Synthese ließ sich nur mit einer geringen Substanzmenge durchführen, da die als Ausgangsverbindung benötigte Pyridin-3-essigsäure nicht mehr im Handel ist.

32) Organic Reactions, John-Wiley u. Sons Inc., New York 1969  
Vol. 17, S. 213

2) 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (40)



Wie für das N-(tert.-Alkyl)-amin 33 bot sich für das längerkettige Amin 40 eine Synthese aus dem entsprechenden tert. Alkohol 38 durch Ritter-Reaktion an, wobei der Alkohol durch Grignardierung des vorhandenen Piperidin-ketons 14 zugänglich sein sollte.

Solche Grignardierungen an Piperidinderivaten lassen sich bei niedrigen Temperaturen durchführen<sup>33) 34)</sup>. Aber selbst bei sorgfältigem Ausschluß freien Alkylhalogenids und bei guter Kühlung führte die Umsetzung von 14 mit Methylmagnesiumjodid zu viel Polymerisat und nur zu Spuren des gewünschten Alkohols.

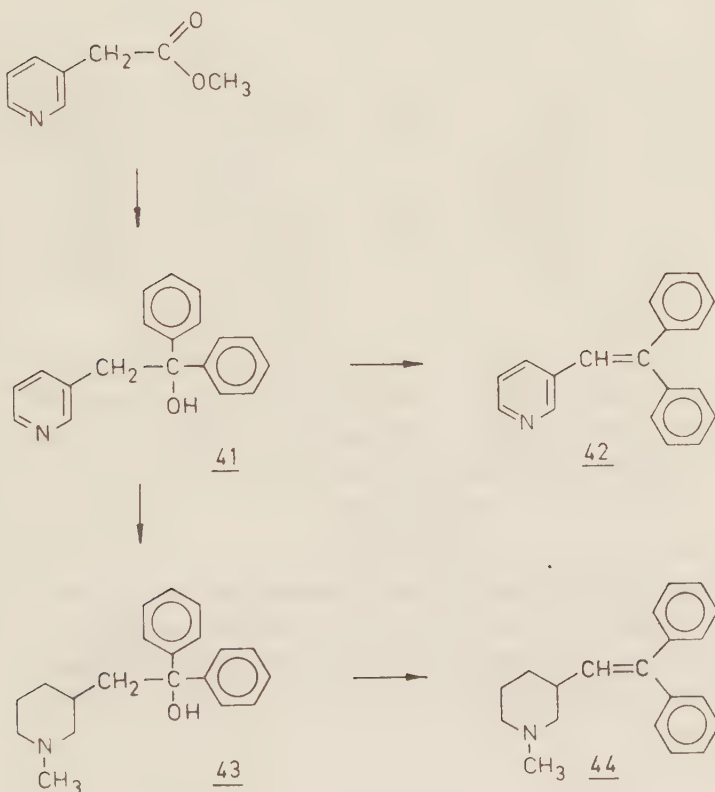
Daher wurde im 3-Pyridalaceton 12 zunächst die zur Ketofunktion  $\alpha$ - $\beta$  ständige Doppelbindung mit Palladium/Bariumsulfat selektiv zum gesättigten Pyridinketon 36 hydriert, das sich nun wie üblich zum tert. Alkohol 37 grignardieren ließ. Der hieraus hergestellte Piperidinalkohol 38 ergab bei der Ritterreaktion in guter Ausbeute das Amid 39, dessen Verseifung mit Kaliumhydroxid in Äthylenglykol schließlich das gewünschte Amin 40 lieferte.

---

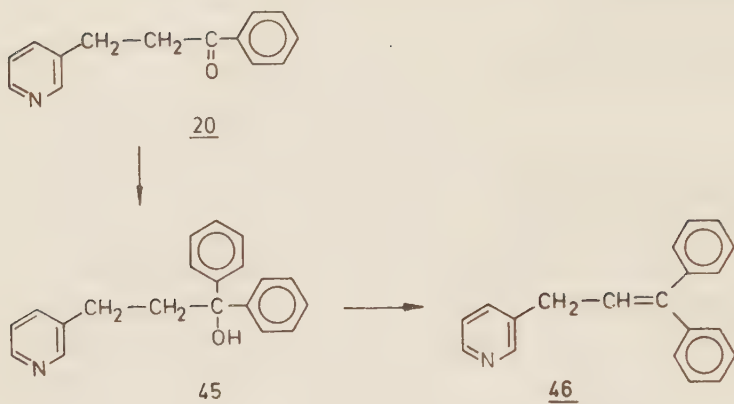
33) W.D. Lutz, S. Fallab u. H. Erlenmeyer, *Helv. chim. Acta* 38 1114 (1955)

34) G.R. Clemon u. E. Hoggarth, *J. chem. Soc. (London)* 1941, 41

IV. Versuch einer Ritter-Reaktion an basisch substituierten  
Diphenylcarbinolen



Entsprechend den an den Dimethylcarbinolen 34 und 38 durchgeführten Ritter-Reaktionen wurde eine solche Umsetzung auch an den Diphenyl-derivaten 41, 43 und 45 versucht, die durch Grignard-Reaktion an vor-  
handenen Pyridinderivaten gewonnen werden konnten.



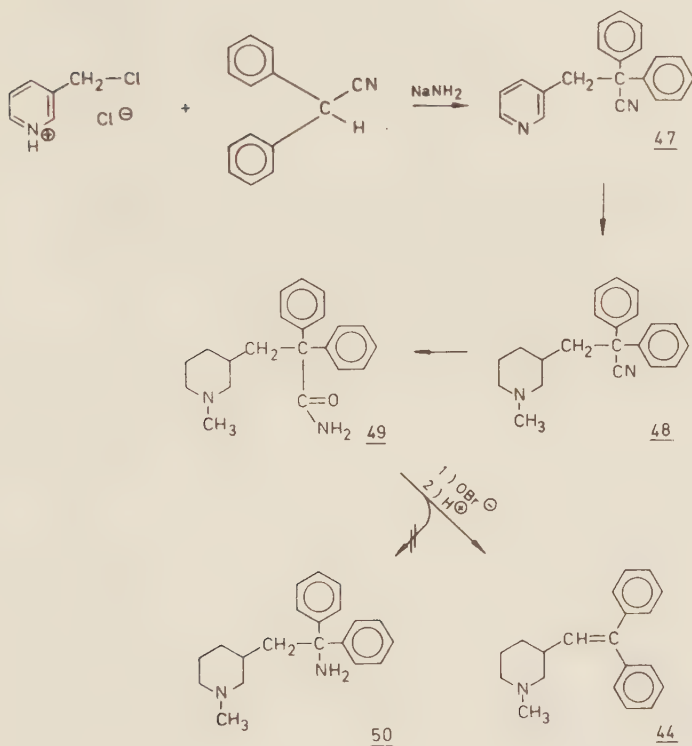
Das bei einer Ritter-Reaktion zunächst gebildete Carboniumion stabilisiert sich bei Diphenylcarbinolen aber bevorzugt nicht durch Anlagerung des Nitrils, sondern durch Abspaltung eines  $\alpha$ -ständigen Protons<sup>35)</sup> unter Ausbildung eines Alkens.

Da in den untersuchten Verbindungen ein stark elektronenziehender Substituent in  $\alpha$ -Stellung zur Carbinolfunktion fehlt, der die Alkenbildung erschweren würde<sup>35) 36)</sup>, trat unter den Bedingungen der Ritter-Reaktion erwartungsgemäß keine Amidbildung, sondern ausschließlich eine Dehydratisierung ein.

35) R. Jaquier u. H. Christol, Bull. Soc. Chim. France 600 (1957)  
H. Christol, A. Laurant u. G. Solladie, Bull. Soc. Chim. France 877 (1963)

36) J.A. Sanguigni u. R. Levine, J. Med. Chem. 7, 573 (1964)

V. Versuch einer Synthese von 1-Methyl-3-(2-amino-2,2-diphenyl-  
äthyl)-piperidin (50)



Eine Synthese von N-(tert. -Diarylalkyl)-aminen durch Austausch anderer funktioneller Gruppen ist in den meisten Fällen nicht möglich. Daher sollte die Aminofunktion in die gesuchte Verbindung 50 mit Hilfe eines Hofmann-Abbaues eingeführt werden.

Das Amid 49 ließ sich in einem der Polamidon "C" <sup>R</sup> -Darstellung von Bockmühl und Ehrhart <sup>37)</sup> folgenden Syntheseweg, entsprechend obigem Formelschema, in guter Ausbeute gewinnen.

Abweichend von dieser Synthese wurde das Halogenamin jedoch nicht als freie Base, sondern als Hydrochlorid in die Reaktion eingesetzt, da das nach Mosher und Tessieri <sup>26)</sup> gewonnene 3-Chlormethylpyridin nach Angabe dieser Autoren als freie Halogenbase momentan polymerisiert.

Der Hofmann-Abbau des Amids 49 führte wie bei ähnlichen Substanztypen nicht direkt zum Amin 50, da es sich hier um ein am  $\alpha$ -C-Atom dreifach substituiertes Amid handelt. Aber auch anschließende Behandlung des Zwischenprodukts mit konz. Salzsäure <sup>38)</sup> ergab nicht das Amin, sondern das entsprechende Alken 44.

Diese Synthese wurde daher nicht weiter verfolgt.

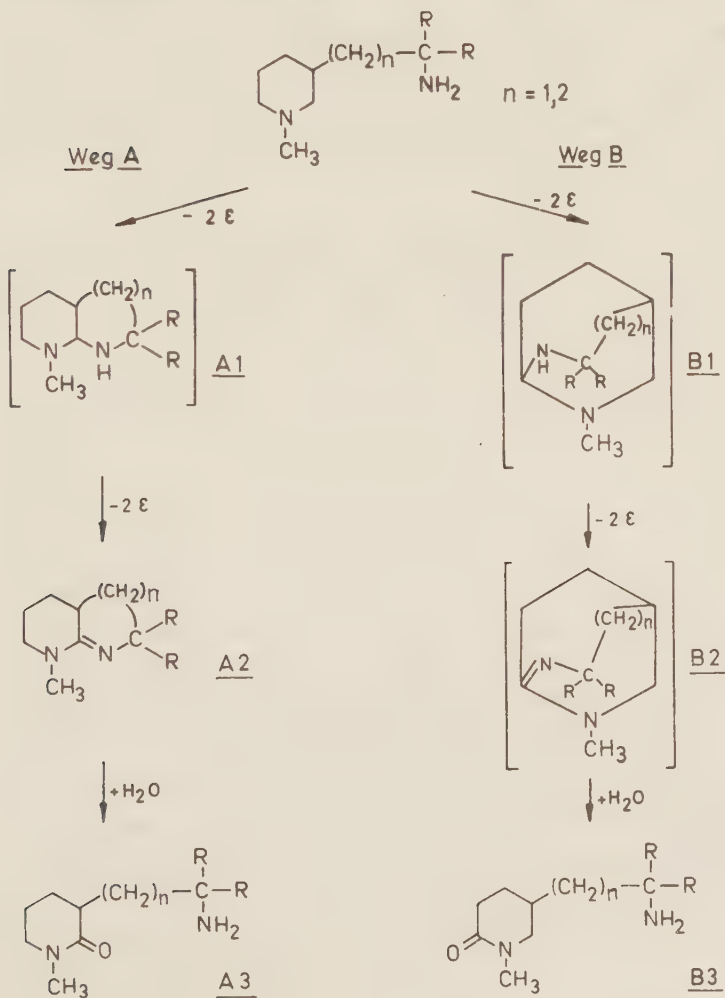
---

37) M. Bockmühl u. G. Ehrhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 69 (1948)

38) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 11/1, 855

# B. QUECKSILBER(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNG DER DIAMINE

Aufgrund der Untersuchungen an Hydroxyaminen<sup>2)</sup> und N-Aminoalkyl-  
aminen<sup>6) 7)</sup> war bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der 1-Methyl-  
3-aminoalkyl-piperidine mit dem Auftreten folgender Reaktionspro-  
dukte zu rechnen:



Da gezeigt werden konnte<sup>3)</sup>, daß bei einer Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung unter Einbeziehung von Nachbargruppen die Ausbildung von Fünfring- gegenüber Sechsringsystemen bevorzugt ist, sollten die Amine mit  $n = 1$  nach 'Weg A' leichter dehydriert werden als diejenigen mit  $n = 2$ .

Bei einer Dehydrierung nach 'Weg B' müßten jedoch aufgrund der geringeren Ringspannung der bicyclischen Zwischenprodukte die längerkettigen Derivate mit  $n = 2$  begünstigt sein, was bei den entsprechenden Aminoalkoholen auch tatsächlich der Fall ist<sup>2)</sup>.

Daher wurde zunächst die Dehydrierung der 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidine untersucht.

---

39) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 612 (1965)

### I. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidine

Sämtliche Dehydrierungen wurden mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-ÄDTA in Wasser bei  $\approx 75^{\circ}$  durchgeführt. Der übliche Äthanolzusatz<sup>40)</sup> war wegen der Wasserlöslichkeit der Substanzen nicht notwendig. Außerdem vereinfachte dies die Aufarbeitung der Ansätze mit möglicherweise leichtflüchtigen oder instabilen Reaktionsprodukten.

Da die Dehydrierung der 3-Aminoalkylderivate im wesentlichen bei allen eingesetzten Verbindungen gleich verlief, soll sie am Beispiel des 1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidins (16) beschrieben werden.

#### 1) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidin als Modell

Nach üblicher Aufarbeitung ergab die Dehydrierung von 16 ein Substanzgemisch, das dem DC zufolge neben nicht umgesetzter Ausgangssubstanz einen Bestandteil höherer Polarität und zwei Stoffe von geringerer Polarität als das Ausgangsamin aufweisen mußte. Im GC traten dagegen nur drei Substanzen auf.

Da auch durch wiederholte fraktionierte Destillation keine Trennung der Bestandteile, sondern nur eine Anreicherung der im DC weniger polaren Substanzen in der höher siedenden Fraktion zu erreichen war, wurde zunächst eine säulenchromatographische Trennung des Dehydrierungsgemisches versucht. Unter Aufrechterhaltung basischer Verhältnisse - entweder im Sorbens oder im Elutionsmittel - wurden diese beiden Parameter mehrfach variiert. Auf der Säule gebildete Artefakte verhinderten jedoch eine Isolierung reiner Dehydrierungsprodukte.

Dagegen ließ sich aus dem Dehydrierungsgemisch ein Perchlorat von scharfem Schmelzpunkt herstellen, dessen Elementaranalyse und spektrale Daten für eine Amidinstruktur sprachen.

---

40) H. Möhrle u. P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

Die hieraus über einen basischen Ionenaustauscher mit wasserfreiem Äthanol eluierte Base war gc einheitlich, zeigte aber im DC zwei Flecken des Dehydrierungsgemisches. Dies war entweder so zu erklären, daß die Substanz aus zwei Isomeren mit unterschiedlichen physikalisch chemischen Eigenschaften bestand, oder das Amidin zersetzte sich auf der Platte.

Die zweite Annahme konnte durch präparative DC bestätigt werden.

Wurde die Amidinbase statt im wasserfreien Milieu durch konz. wässrige Laugen aus ihrem Salz in Freiheit gesetzt, so traten auch im GC zwei Substanzen auf. Dieser Befund machte eine genauere Untersuchung der Hydrolysestabilität des gefundenen Amidins notwendig.

Hierzu wurde ein Gemisch aus gleichen Teilen Amidin und Amin 16 (als Bezugssubstanz) in saurem und basischem Milieu einer Hydrolyse unterworfen. Die Abnahme des Gehaltes an Amidin wurde gc bestimmt.

Tabelle 1

| Lösungsmittel | Reaktionszeit | Temperatur | Hydrolyse des Amidins<br>in Proz. |
|---------------|---------------|------------|-----------------------------------|
| 1proz. HCl    | 1 Std.        | 100        | 2 %                               |
| 1proz. HCl    | 24 Std.       | 100        | 63 %                              |
| 25proz. HCl   | 1 Std.        | 100        | 14 %                              |
| Wasser        | 1 Std.        | 100        | 98 %                              |
| 1proz. NaOH   | 1 Std.        | 100        | 100 %                             |
| 20proz. NaOH  | 10 Min.       | 100        | 100 %                             |
| 20proz. NaOH  | 1 Std.        | 30-35      | 100 %                             |

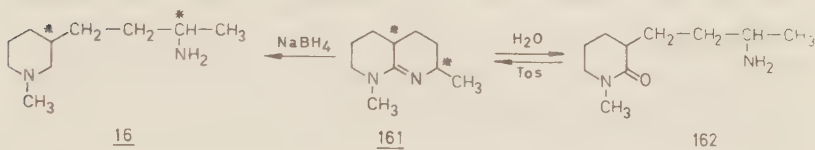
Wie aus der Tabelle ersichtlich, erwies sich das Amidin ebenso wie die nachfolgend beschriebenen analogen Derivate als relativ stabil ge-

genüber der Einwirkung von Säuren, während gegen Laugen eine ausgesprochene Empfindlichkeit besteht.

So führt schon einstündiges Kochen des Amidins in Wasser unter autokatalysierter Hydrolyse fast quantitativ zu einer Substanz, die durch Destillation rein gewonnen und als 2-Piperidon 162 identifiziert werden konnte.

Eine sichere Unterscheidung zwischen dem 2-Piperidon und einem ebenfalls möglichen 6-Piperidon ließ sich hierbei anhand des NMR-Spektrums treffen (Diskussion S. 39).

Die Hydrolyseempfindlichkeit des Amidins 161 erklärt also das Fehlschlagen einer säulenchromatographischen Isolierung des Amidins und das gelegentliche Auftreten einer vierten Substanz im GC des Dehydrierungsgemisches von 16. Für diese Substanz, die z. B. bei Anwendung höherer Temperaturen während der Dehydrierung, oder auch schon durch Einwirkung von konz. wässrigen Alkali bei der Aufarbeitung gebildet wurde, konnte durch gc-Vergleich mit 162 nun ebenfalls die Struktur des 2-Piperidons ermittelt werden.



Das aus dem Amidin erhaltene 2-Piperidon 162 ließ sich durch Destillation mit p-Toluolsulfonsäure unter vermindertem Druck <sup>7) 41)</sup> wieder zum Ausgangsamidin cyclisieren, womit für das Amidin die Struktur eines substituierten Octahydro-1,8-naphthyridins 161 bewiesen ist.

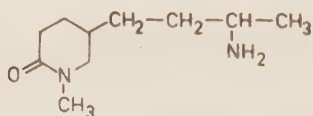
41) Bayer AG, Patent Fr. 1. 492, ref.: C. A. 69, 67408 (1968)

Das NMR-Spektrum dieses gc einheitlichen Amidins 161 wies überraschenderweise eine Aufspaltung der am Ringstickstoff ständigen Methylgruppe auf, wofür die Möglichkeit des Ausgangsamins 16 zur Ausbildung diastereomerer Amidine verantwortlich gemacht wurde (Diskussion S. 37).

Der Nachweis, daß es sich hierbei um diastereomere Octahydronaphthyridine und nicht um ein Gemisch verschiedener Substanztypen handelt, ist dadurch gegeben, daß einerseits die Reduktion dieser Verbindung mit Natriumborhydrid erwartungsgemäß wieder das Ausgangsamin 16 liefert und zum anderen die Hydrolyse ausschließlich zum 2-Piperidon 162 führt.

Neben Amin und Amidin enthielt das Dehydrierungsgemisch immer noch eine dritte Substanz, deren hoher Siedepunkt und chromatographisches Verhalten auf ein Lactam schließen ließen.

Durch wiederholte fraktionierte Destillation des Dehydrierungsgemisches wurde diese Substanz in der höher siedenden Fraktion stark angereichert. Eine immer noch vorhandene geringe Verunreinigung durch Amin und Amidin ließ sich über eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid mit Äther/Petroläther entfernen, während die gesuchte Substanz anschließend mit Äthanol eluiert wurde. Durch zweimalige Wiederholung dieser Prozedur und anschließende Kugelrohrdestillation konnte ein zähes Öl erhalten werden, welchem aufgrund seiner spektralen Daten die Struktur des 6-Piperidons 163 zugeordnet werden konnte (vgl. Abb. 2, S. 39).



163

Neben Amidin und Piperidon ließen sich aus dem Dehydrierungsgemisch von 16 keine weiteren Substanzen isolieren. Im GC darüber hinaus gelegentlich auftretende Produkte lagen immer unter 1 % des Gemisches und wurden nicht weiter untersucht.

## 2.) Gaschromatographische Analyse der Dehydrierungsprodukte

Da im DC die Amidine teilweise hydrolysiert wurden, mußte die Analyse der Dehydrierungsgemische gc durchgeführt werden.

Auf einer Siliconummisäule (Säule 1) gelang die Identifizierung der isomeren Piperidone neben den anderen Dehydrierungsprodukten. Eine Auftrennung von Amin und Amidin ließ sich wegen der ähnlichen Siedepunkte und Verteilungskoeffizienten jedoch nicht immer erreichen. In diesem Falle wurde der niedrig siedende Anteil des Dehydrierungsgemisches auf einer mit 5proz. KOH belegten Carbowachssäule (Säule 2) identifiziert, wobei die hochsiedenden Lactame jedoch auf der Säule verblieben.

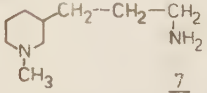
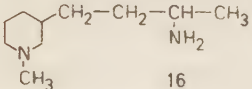
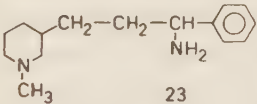
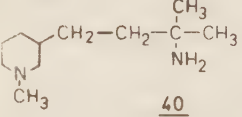
Die  $T_R$ -Werte der Reaktionsprodukte aus den Dehydrierungen der 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidine sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Komponenten der Dehydrierungsgemische bereitete Schwierigkeiten, da sich das Extraktionsmittel aus dem Rohprodukt, aufgrund der hohen Flüchtigkeit einiger Dehydrierungsprodukte, nicht ohne gleichzeitigen Substanzverlust vollständig entfernen ließ.

Auf eine Ermittlung der tatsächlichen Ausbeute der einzelnen Dehydrierungsprodukte, bezogen auf die eingesetzte Menge Ausgangssubstanz, mußte daher verzichtet werden.

Statt dessen geben die in Tabelle 3 zusammengefaßten Prozentzahlen den gc ermittelten Gehalt der jeweiligen Substanz im Reaktionsgemisch an, bezogen auf die insgesamt isolierbaren Reaktionsprodukte.

Tabelle 2

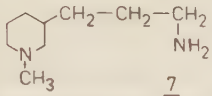
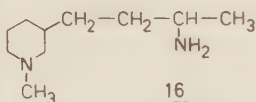
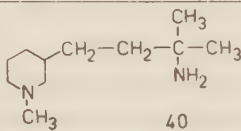
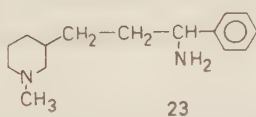
| Dehydriertes Amin                                                                                                                  | Säule | Temperatur<br>°C | T <sub>R</sub><br>Amin | T <sub>R</sub><br>Aminal | T <sub>R</sub><br>Amidin | T <sub>R</sub><br>2-Piperidon | T <sub>R</sub><br>6-Piperidon |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <br><chem>CN1CCCCC1CCNC</chem><br><u>7</u>        | 1     | 170              | 5                      | —                        | 6,3                      | 18                            | 25                            |
| <br><chem>CC(C)CNC1CCCCC1C</chem><br><u>16</u>    | 1     | 170              | 5,2                    | —                        | 6                        | 18                            | 26                            |
| <br><chem>c1ccccc1CNC1CCCCC1C</chem><br><u>23</u> | 1     | 250              | 5,3                    | —                        | 7                        | 13                            | 16,5                          |
| <br><chem>CC(C)CNC1CCCCC1C</chem><br><u>40</u>    | 1     | 170              | 6                      | 5                        | 6                        | 22                            | 32                            |
|                                                                                                                                    | 2     | 120              | 8                      | 2,4                      | 3,6                      | —                             | —                             |

(T<sub>R</sub> in Minuten)

Die rhodanometrisch ermittelte Quecksilberabscheidung ist für 4 Oxidationsäquivalente berechnet.

Die von 7 nach 23 ansteigende Gesamtausbeute der Dehydrierungen ist nach Modellversuchen auf die verschiedenartige Substitution des C-Atoms zurückzuführen, das die Aminofunktion trägt. Ebenso übt die Substitution aber auch einen dirigierenden Einfluß auf die Richtung aus, in der die Dehydrierung verläuft, denn in gleicher Weise nimmt auch der prozentuale Anteil des 6-Piperidons an der Gesamtausbeute zu.

Tabelle 3

| Dehydriertes Amin                                                                                                                     | Aminal | Amidin | 2-Piperidon | 6 Piperidon | Hg- Abscheidg. | Verhältnis von Substitution in 2-Stg. zu 6-Stg. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------------|-------------|----------------|-------------------------------------------------|
| <br><chem>CN1CCCCC1CCCCN</chem><br><u>7</u>          | —      | 31 %   | —           | < 1 %       | 34,5 %         | 31 : 1                                          |
| <br><chem>CN1CCCCC1CCCC(C)N</chem><br><u>16</u>      | —      | 41,5 % | —           | 4,5 %       | 49,5 %         | 9,2 : 1                                         |
| <br><chem>CN1CCCCC1CCCC(C)(C)N</chem><br><u>40</u>   | 19 %   | 27 %   | 9,5 %       | 14,5 %      | 68 %           | 3,8 : 1                                         |
| <br><chem>CN1CCCCC1CCCCc2ccccc2N</chem><br><u>23</u> | —      | 43 %   | 15 %        | 21 %        | 81 %           | 2,8 : 1                                         |

### 3) Octahydro-1,8-naphthyridine

Die bei der Dehydrierung anfallenden Octahydro-1,8-naphthyridine sind farblose, stark basische Öle, welche leicht Perchlorate bilden.

Die leichte, alkalikatalysierte Hydrolysierbarkeit dieser Amidine unterscheidet sie deutlich von den bisher durch Dehydrierung erhaltenen Amidinen mit Tetrahydropyrimidin- und Imidazolinstruktur<sup>8) 9)</sup>, deren Hydrolysestabilität wahrscheinlich auf die andere Ringverknüpfung der beiden Stickstoffatome zurückzuführen ist.

So lassen sich alle untersuchten Octahydro-1,8-naphthyridine durch Kochen in wässriger Lösung in die entsprechenden 2-Piperidone überführen, wobei die Hydrolyseempfindlichkeit jedoch von der Substitution des Naphthyridinringes abhängig ist.

Das Auftreten der 2-Piperidone im Dehydrierungsgemisch von 23 und 40 ist entsprechend auf eine leichtere Hydrolyse der jeweiligen Amidine 231 und 401 zurückzuführen und nicht zu vermeiden, da für eine ausreichende Dehydrierungsgeschwindigkeit mindestens eine Reaktionstemperatur von 70-75<sup>0</sup> benötigt wird, bei dieser Temperatur die Hydrolyse aber schon beträchtlich ist.

Dehydrierungen in 50proz. Äthanol statt in Wasser führen zu demselben Ergebnis. Dagegen sollte die Hydrolyse der Amidine im Reaktionsgemisch durch Säurezugabe unterdrückt werden können, da die isolierten Amidine gegen Säuren relativ beständig sind. Überraschenderweise führte eine Dehydrierung in 5proz. Essigsäure jedoch neben einer deutlichen Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit auch zu einer Zunahme des Gehaltes an 2-Piperidon.

Die durch Dehydrierung der Amine 7 und 40 erhaltenen Amidine, welche jeweils nur ein Asymmetriezentrum besitzen, stellen einheitliche Substanzen dar.

Demgegenüber bestehen die Amidine 161 und 231, die beide über zwei Asymmetriezentren verfügen, aus einem Gemisch zweier Diastereomerenpaare, wie aus dem Auftreten zweier Signale für die am Ringstickstoff stehende Methylgruppe im NMR-Spektrum zu ersehen ist.

Die unterschiedliche Intensität dieser Methylsignale läßt aber darauf schließen, daß die beiden Diastereomerenpaare im Isomerengemisch nicht zu gleichen Teilen vorliegen.

Dies wird durch die unterschiedliche Bildungstendenz der epimeren Amidine erklärbar.

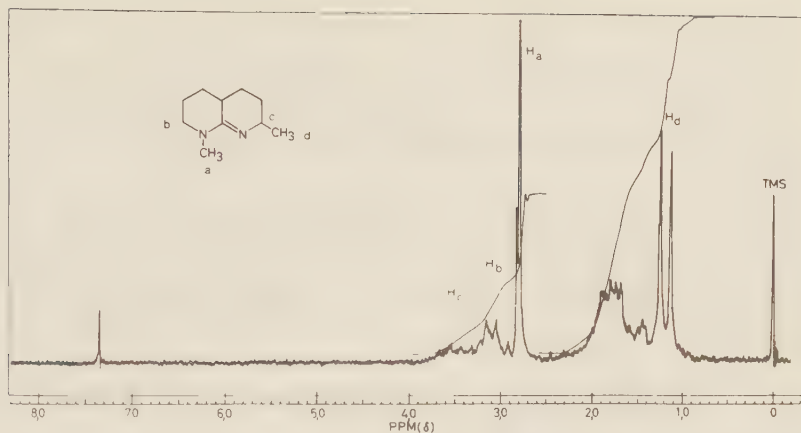
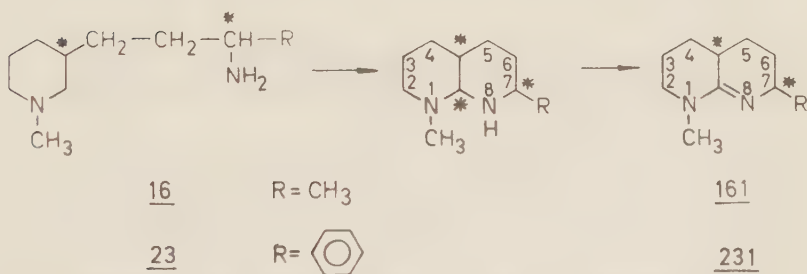


Abb. 2: NMR-Spektrum von 1,7-Dimethyl-octahydro-1,8-naphthyridin  
in  $\text{CDCl}_3$



Die Dehydrierung der Amine 16 und 23, die sicher als Diastereomeren-gemische vorliegen, führt im zweiten Reaktionsschritt, dem Ringschluß zum Aminal, zur Bildung eines dritten Chiralitätszentrums und damit zu 8 möglichen Isomeren.

Die hieraus resultierenden 4 Diastereomerenpaare sind aber energetisch nicht gleichwertig, sondern es wird bei jeweils gleicher Ringverknüpfung eine äquatoriale Anordnung des Substituenten am C-7 gegenüber einer axialen Stellung begünstigt sein.

Es kann nun gezeigt werden, daß von den beiden Diastereomerenpaaren der Amine 16 und 23 jeweils nur eines zu einer äquatorialen Anordnung des Substituenten am C-7 unter gleichzeitiger transplanarer Anordnung von freiem Elektronenpaar und angulärem Proton beim Ringschluß befähigt ist.

Dieses eine Epimerenpaar wird bei der Dehydrierung daher bevorzugt zum Aminoal cyclisieren, so daß die nachfolgende Dehydrierung zu einem ungleichen Verhältnis der diastereomeren Amidine im Dehydrierungsgemisch führt.

#### 4) 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidone

Sämtliche Lactame sind hochsiedende, zähe Öle, die auch bei längerem Stehen im Kühlschrank nicht kristallisieren.

Die Siedepunkte der 6-Piperidone liegen dabei immer über denen der 2-Piperidone.

Eine Zuordnung der verschiedenen Piperidone ließ sich anhand ihrer NMR-Spektren durchführen. Als Beispiel seien daher die Spektren der isomeren Piperidone 702 und 703 diskutiert.

Das NMR-Spektrum von 702 (Abb. 3) weist erwartungsgemäß ein Singulett für  $H_a$  bei 2,9 ppm, ein Triplett für  $H_h$  bei 2,7 ppm und ein austauschbares Singulett für  $H_i$  bei 1,7 ppm auf. Die Lage der Lactamcarbonylgruppe im Piperidinring ergibt sich aus der Anzahl der benachbarten Protonen, die durch den Effekt der Lactamgruppierung zu tieferem Feld verschoben sein sollten. Die Integration des im Erwartungsbereich dieser Protonen auftretenden isolierten Multipletts bei 2,24 ppm entspricht aber nur einem Proton. Es kann sich also hierbei nur um das Ringproton  $H_e$  eines 2-Piperidons handeln, womit dieser Strukturtyp bewiesen ist. In Übereinstimmung hiermit erscheinen die dem Ringstickstoff benachbarten Protonen  $H_b$  in der für 2-Piperidone charakteristischen Aufspaltung<sup>2)</sup> als AB-Teil eines ABXY-Systems mit einem Multiplett um 3,26 ppm.

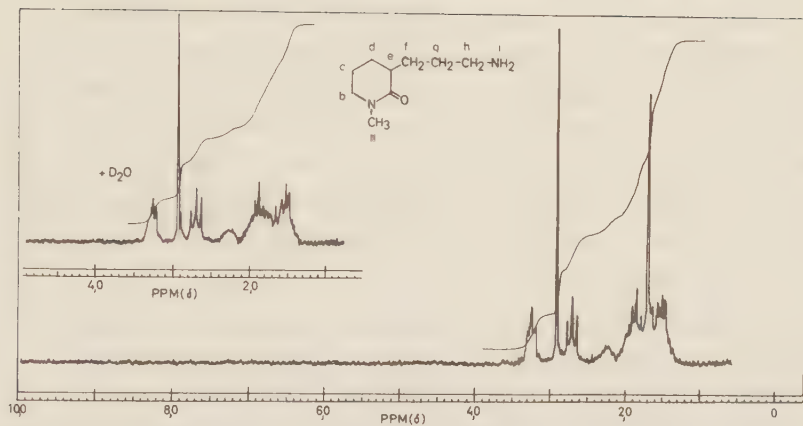


Abb. 3: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidon-(2)  
(702) in  $\text{CDCl}_3$

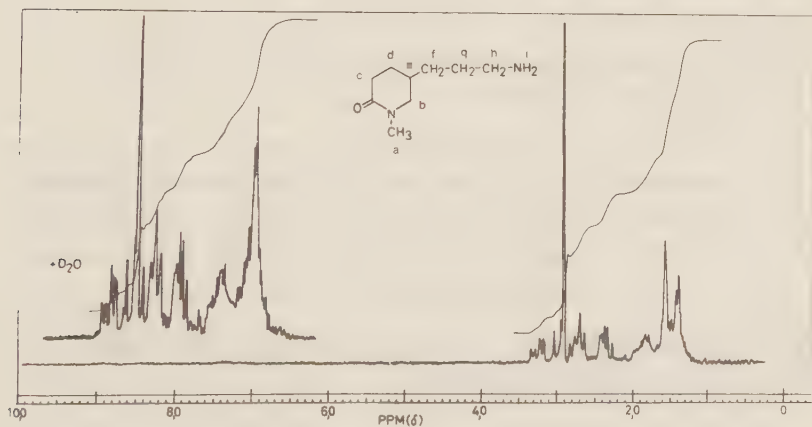


Abb. 4: NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidon-(6)  
(703) in  $\text{CDCl}_3$

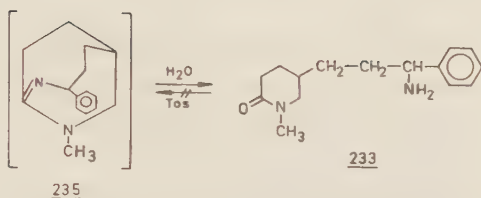
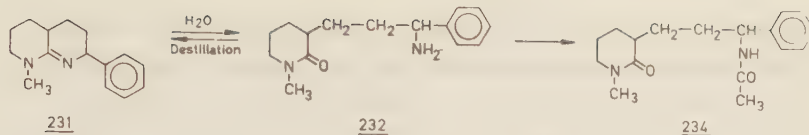
Im Gegensatz zum isomeren 2-Piperidon sind im 6-Piperidon 703 zwei Protonen der Lactamcarbonylgruppe benachbart ( $H_c$ ), die als AB-Teil eines ABMN-Systems das erwartete Multiplett bei 2,37 ppm ergeben. Die beiden dem Ringstickstoff benachbarten Protonen  $H_b$  bilden als AB-Teil eines ABX-Spektraltyps ein Multiplett mit der für 6-Piperidone charakteristischen Aufspaltung zwischen 2,84 ppm und 3,36 ppm, welches teilweise vom Singulett der Methylgruppe bei 2,91 ppm überlagert wird. Die restlichen Protonen erscheinen als Triplet für  $H_h$  bei 2,72 ppm, als Multiplett um 1,6 ppm für  $H_d$ ,  $H_c$ ,  $H_f$  und  $H_g$  sowie als austauschbares Singulett für  $H_i$  bei 2,57 ppm.

Aufgrund ihrer hohen Siedepunkte ließen sich die Piperidone durch Destillation zum größten Teil von den niedriger siedenden Amidinen und Aminen abtrennen. Aus dem Gemisch der isomeren Piperidone des Phenylderivats 23 und des Dimethylderivates 40 ließen sich die 2-Piperidone jeweils durch Destillation mit p-Toluolsulfonsäure unter Cyclisierung zum Amidinderivat entfernen. Das 6-Piperidon blieb hierbei zurück und konnte anschließend bei erhöhter Temperatur unverändert destilliert werden.

Die 2-Piperidone aller vier Amine wurden durch Hydrolyse der jeweiligen Amidine hergestellt und im Dehydrierungsgemisch durch chromatographischen Vergleich identifiziert.

Durch Destillation ließen sich die Lactame rein gewinnen. Das 2-Piperidon des Phenylderivates 23 zeigte jedoch eine so starke Cyclisierungstendenz, daß auch ohne Säurekatalyse bei einer Destillation immer teilweise Ringschluß zum Amidin eintrat. Zur Charakterisierung dieser Verbindung wurde daher in das Acetylderivat 234 überführt.

Diese leichte Cyclisierung von 232 legte es nahe, auch einen Ringschluß des 6-Piperidons 233 zu versuchen.



Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Lactamgruppe liegen die Piperidone in der Halbsesselform vor. Das leichte Umklappen dieser Form sollte die für einen Brückenringschluß benötigte axiale Anordnung der Seitenkette ermöglichen. Doch obwohl ähnliche räumliche Verhältnisse vorliegen müssen wie beim zweiten Schritt der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung - der Substitution der Imoniumstruktur durch die Aminogruppe - ließ sich ein Ringschluß aus der 6-Lactamverbindung auch unter Säurekatalyse nicht erreichen.

Wurde das Lactam 233 unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure im Vakuum auf  $\approx 200^\circ$  erhitzt, so ließ sich auch nach längerer Zeit in einer vorgeschalteten Kühlfalle nur ein Gemisch mehrerer niedrigsiedender Pyrolyseprodukte nachweisen.

#### 4) 1, 7, 7-Trimethyl-decahydro-1, 8-naphthyridin

Abweichend von den übrigen 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidinen trat bei der Dehydrierung des in  $\alpha$ -Stellung zur primären Aminofunktion symmetrisch substituierten Diamins 40 eine vierte Substanz auf, die aufgrund ihres chromatographischen Verhaltens leicht flüchtig und gut lipidlöslich sein mußte. Nach weitgehender Abtrennung der übrigen

Reaktionsprodukte durch Destillation und Salzbildung ließ sich diese Verbindung durch Säulenchromatographie rein gewinnen, wobei allerdings teilweise Verlust durch Zersetzung eintrat. Es hinterblieb eine Substanz, die als farbloses Öl von charakteristischem Geruch destillierte und im Unterschied zu allen anderen Dehydrierungsprodukten nach kurzer Zeit durchkristallisierte.

Aufgrund ihrer extrem guten Löslichkeit in den gängigen Lösungsmitteln ließ sich die Substanz nur schlecht aus Petroläther umkristallisieren, wobei farblose, leicht sublimierende Kristallplättchen mit dem Schmp. 49-51° anfielen.

Ein Salz ließ sich von dieser Verbindung nicht herstellen, durch Massen-, NMR-, und IR-Spektroskopie konnte für die Base jedoch die Struktur des trans-1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridins 401 gesichert werden.

Eine eindeutige Zuordnung aller Fragmente im Massenspektrum von 401 war nicht möglich, da Spektren vergleichbarer Aminale bisher in der Literatur nicht beschrieben sind.

Das angegebene Fragmentierungsschema konnte jedoch durch Deuterierung des Amins und durch eigene Untersuchungen an anderen Aminen wahrscheinlich gemacht werden.

Danach folgt die Bruchstückbildung dieses Amins der für cyclische Amine bevorzugten Oniumspaltung mit anschließender Radikalwanderung <sup>42)</sup>. Ebenfalls durch eine Oniumspaltung entsteht das Fragment M-1, dessen relative Intensität durch die Stabilität des gebildeten Amidiniumions begründet ist.

Die Fragmente m/e 165 (M-17), m/e 151 (M-31) und m/e 136 (M-46) werden wahrscheinlich durch Ammoniakabspaltung und Folgereaktionen hervorgerufen, entsprechend der Ion-Dipolwanderung bei Diaminen <sup>42)</sup>.

---

42) A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, D. H. Williams u. C. Djerassi  
J. Amer. chem. Soc. 87, 810 (1965)

42 a) K. Biemann, J. Seibl u. F. Gapp, J. Amer. chem. Soc. 83,  
3795 (1961)

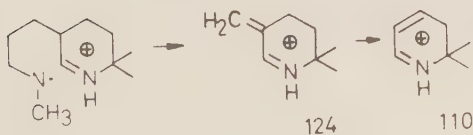
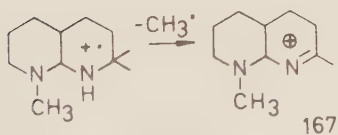
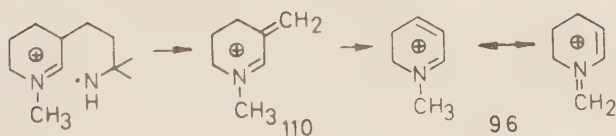
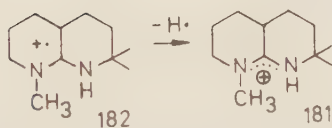
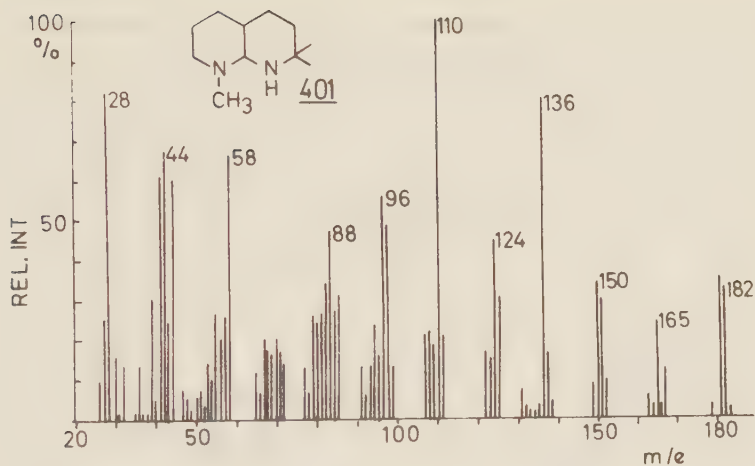


Abb. 5: Massenspektrum von 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridin(401)

Die Verknüpfungsart der beiden Ringe im Decahydro-1,8-naphthyridin-system ließ sich durch NMR-Spektroskopie ermitteln.

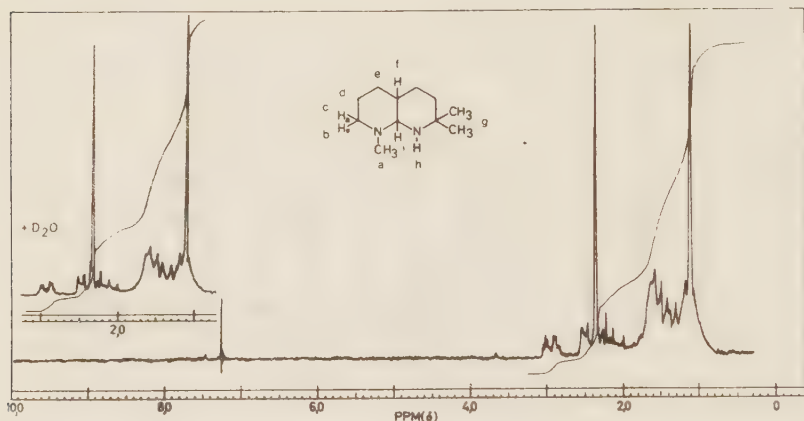


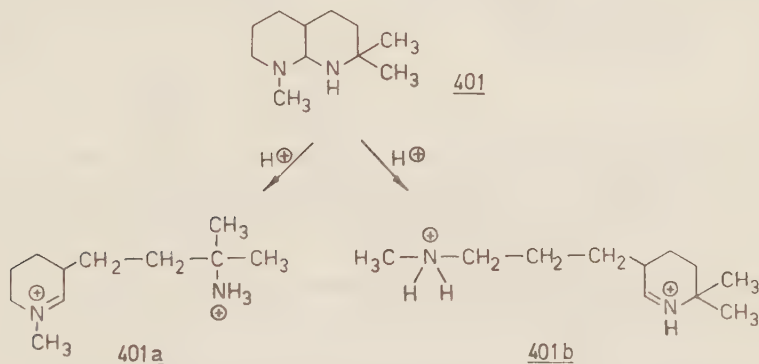
Abb. 6: NMR-Spektrum von 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridin in  $\text{CDCl}_3$

Das NMR-Spektrum des Aminals 401 in  $\text{CDCl}_3$  (Abb. 6) weist bei 2,93 ppm ein Signal für ein Proton auf. Da in sterisch fixierten Piperidinderivaten die zum Ringstickstoff  $\alpha$ -ständigen äquatorialen Protonen stärker zu tiefem Feld verschoben werden als die axialen<sup>43)</sup>, ist dieses Signal dem äquatorialen Proton  $\text{H}_b$  zuzuordnen. Dieses Proton spaltet durch geminale Kopplung mit  $\text{H}_c$  ( $J = 12 \text{ Hz}$ ) zunächst in ein Dublett, dessen beide Teile durch Kopplung mit  $\text{H}_d$  und  $\text{H}_e$  jeweils weiter zu einem angenäherten Quadruplett aufgespalten werden. Die Signale für die axialen Protonen  $\text{H}_c$  und  $\text{H}_j$  überlagern sich zu einem komplizierten Multiplett zwischen 1,94 ppm und 2,55 ppm, wobei die starke Verschiebung zu hohem Feld des von zwei Stickstoffatomen benachbarten Protons  $\text{H}_j$  mit einer verstärkten Abschirmung durch die N-Methylgruppe und die beiden freien Elektronenpaare der Stickstoffatome erklärt werden kann<sup>43)</sup>. Der große

43) H. Booth, J. H. Little, Tetrahedron (London) 23, 291 (1967)

Unterschied in der chemischen Verschiebung zwischen  $H_b$  und  $H_c$  läßt sich nur mit der Annahme einer trans-Verknüpfung der beiden Ringe deuten. Nach Untersuchungen von Armarego<sup>44)</sup> zeigen cis-Decahydronaphthyridine schärfere Signale als die entsprechenden trans-verknüpften Verbindungen, wofür die schnelle Ringinversion der cis-Derivate verantwortlich gemacht wurde. Dieses schnelle Umklappen würde aber zu einer Überlagerung der Signale für das äquatoriale Proton  $H_b$  und das axiale Proton  $H_c$  führen.

Die Methylgruppen erscheinen als Singulets bei 2,34 ppm für  $H_a$  und 1,10 ppm für  $H_g$ . Alle übrigen Protonen ergeben ein komplexes Multi-plett zwischen 0,76 und 1,94 ppm.



Wird das Aminoal 401 in Trifluoressigsäure gelöst, so kommt es zur Ringöffnung unter Ausbildung eines Imoniumsalses.

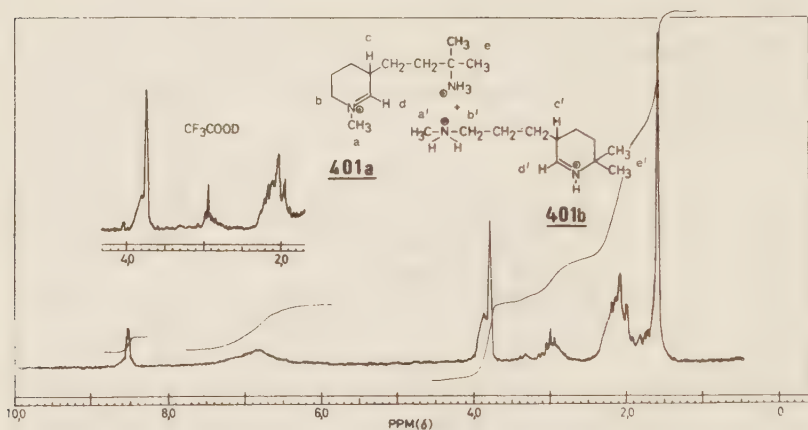
Im Gegensatz zu den von Zondler und Pfeleiderer<sup>45)</sup> beschriebenen symmetrisch substituierten Decahydro-1,8-naphthyridinen kann die Ringöff-

44) W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London) (C) 1967, 377

45) H. Zondler u. W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem. 759, 84 (1972)

nung des unsymmetrisch substituierten Derivates 401 jedoch zu zwei verschiedenen Imoniumverbindungen 401 a und 401 b führen.

Durch Vergleich mit den NMR-Spektren anderer Imoniumsalze<sup>45) 46)</sup> kann gezeigt werden, daß in Trifluoressigsäure tatsächlich ein Gemisch dieser beiden Verbindungen vorliegt, in dem allerdings Verbindung 401 a stark überwiegt.



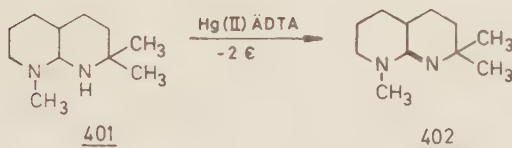
**Abb. 7:** NMR-Spektrum von 1, 7, 7-Trimethyl-decahydro-1, 8-naphthyridin in Trifluoressigsäure

Proton  $H_d$  der Verbindung 401 a erscheint als grobes Singulett bei 8,51 ppm, die beiden Protonen  $H_b$  bilden ein Multipllett bei 3,86 ppm und die Methylgruppe  $H_a$  ergibt ein durch vinyliche Kopplung verbreitetes Singulett bei 3,78 ppm. Das anguläre Proton  $H_c$  koppelt erwartungsgemäß bei 2,97 ppm zu einem Multipllett. Dieses Multipllett wird jedoch von einem Tripllett mit  $J = 6$  Hz überlagert, welches nur als Methylgruppe  $H_{a'}$  der Verbindung 401 b erklärt werden kann. Beweisend hierfür ist das Spektrum des Amins in deuterierter Trifluoressigsäure, in dem die Kopplung von  $H_{a'}$  mit den Protonen des benachbarten Stick-

46) J. V. Paukstelis in Enamines (Editor: A. G. Cook) Marcel Decker New York/London 1969 S. 179-180

stoffes aufgehoben ist, wodurch sich das Signal für  $H_a$  zu einem Singulett bei 2,98 ppm vereinfacht. Das schwache Multipllett bei 3,34 ppm ist entsprechend den beiden Methylenprotonen  $H_b$  zuzuordnen, während das teilweise von  $H_d$  überlagerte schwache Multipllett um 8,58 ppm als Signal für das olefinische Proton  $H_d$  gedeutet werden kann. Das Signal für  $H_c$  fällt mit dem Multipllett für  $H_c$  bei 2,97 ppm zusammen. Die Methylgruppen  $H_e$  und  $H_e$  erscheinen ebenfalls aufgrund der ähnlichen chemischen Verschiebung als ein Singulett bei 2,57 ppm. Die übrigen Protonen ergeben das erwartete komplexe Multipllett zwischen  $\approx 1,3$  ppm und 2,6 ppm.

Ein endgültiger Strukturbeweis ließ sich durch erneute Dehydrierung der Substanz erbringen. Da hierbei das Amidin 402 gebildet wird, ist für das Aminoal die Struktur eines substituierten Decahydro-1,8-naphthyridins bewiesen.



Zum ersten Male ist damit bei der Hg-(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Diaminen die Aminoalstufe gefaßt worden, denn im Gegensatz zur Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat verlief hierbei in allen bisher untersuchten Fällen die Dehydrierung des Aminoals wesentlich schneller als die Dehydrierung des Ausgangsamins, so daß im Reaktionsgemisch lediglich die Endprodukte der doppelten Dehydrierung nachweisbar waren<sup>8) 9)</sup>.

Zur weiteren Untersuchung der Decahydro-1,8-naphthyridine sollte das Amidin 231 zum entsprechenden Aminoal hydriert werden. Aber

sowohl die Hydrierung mit Natrium in Amylalkohol nach Takata<sup>47)</sup> als auch die Umsetzung mit Natriumborhydrid ergaben, auch unter Ausschluß von Säure, neben Amin immer nur Spuren einer Verbindung mit Aminaleigenschaften.

---

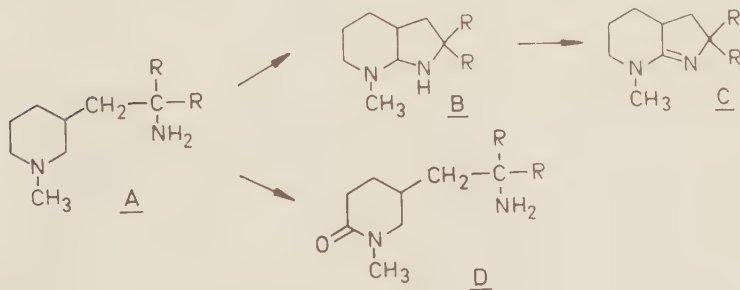
47) Toshihiro Takata, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1438 (1962)

## II. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidine

Die Dehydrierung der kürzerkettigen Verbindungen verlief unter den beschriebenen Bedingungen erwartungsgemäß weitgehend analog zur Umsetzung der 3-(3-Aminoalkyl)-piperidine. Überraschenderweise trat jedoch im Dehydrierungsgemisch aller Verbindungen neben Amidin und Lactam auch ein relativ großer Anteil eines weiteren Dehydrierungsproduktes auf.

Nach Abtrennung der Lactame durch Destillation und Isolierung von Amidin und Amin durch fraktionierte Kristallisation der Perchlorate hinterblieb in der Mutterlauge der Perchloratfällung jeweils eine Substanz angereichert, deren chromatographisches Verhalten auf ein Aminal schließen ließ. Weder durch Destillation noch durch Salzbildung gelang es jedoch, diese Verbindungen aus dem Gemisch rein zu isolieren. Beim Versuch einer Trennung über eine Kieselgelsäule mit einem basischen Elutionsmittel trat Zersetzung ein.

Dagegen ließ sich durch eine Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie das Molekulargewicht dieser Verbindungen ermitteln, das jeweils um zwei Masseneinheiten unter dem Molekulargewicht des betreffenden Ausgangsamins lag. Ein Vergleich der Fragmentierung dieser Substanzen mit der Fragmentierung von 401 im Massenspektrum läßt auf die Struktur der bisher noch nicht beschriebenen Aminalen vom Octahydro-pyrrolo- [2, 3-b]-pyridintyp B schließen.



Die Schlüsselbruchstücke in den Massenspektren der Octahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridine treten übereinstimmend für alle drei homologen Aminale auf.

Als Beispiel für diese Aminale sei das Massenspektrum des Dimethyl-derivates 331 angeführt.

Auf diese Verbindung läßt sich das gleiche Fragmentierungsschema wie für das Octahydro-1,8-naphthyridin 401 anwenden. Da weiterhin ebenfalls die Fragmente M-17 (m/e 151), M-31 (m/e 137) und M-46 (m/e 122) auftreten und das Fragment M-1 eine relativ hohe Intensität aufweist, ist auch für diese Verbindung eine Aminimalstruktur anzunehmen.

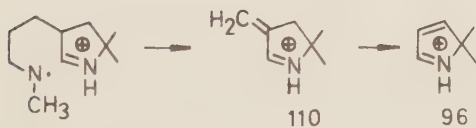
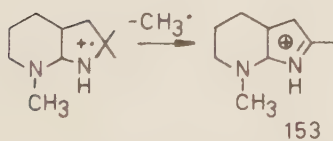
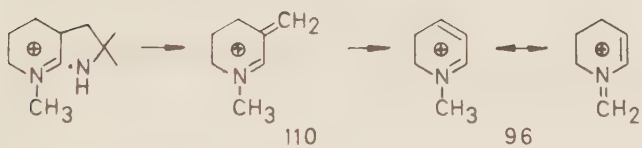
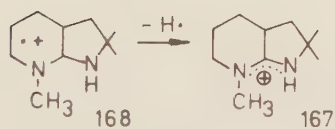
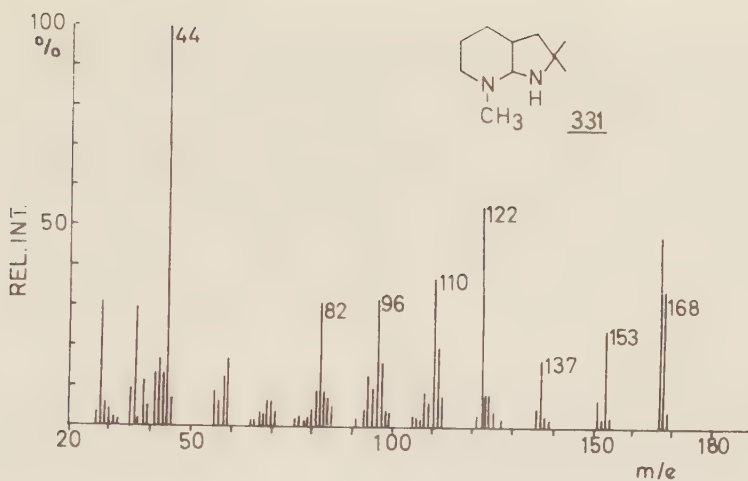


Abb. 8: Massenspektrum von 1, 6, 6-Trimethyl-octahydro-pyrrolo-[2, 3-b] -pyridin (331)

Wie bei der Dehydrierung der 3-(3-Aminoalkyl)-piperidine kommt es auch bei den 3-(2-Aminoalkyl)-derivaten zur Ausbildung von 6-Piperidon. Als begrenzender Faktor tritt hierbei jedoch die im Vergleich zu den längerkettigen Aminen erhöhte Ringspannung auf, so daß der prozentuale Anteil des 6-Piperidons im Unterschied zu den vorher beschriebenen Dehydrierungen bei allen drei Aminen nahezu konstant bleibt.

Im Gegensatz zu den 3-(3-Aminoalkyl)-piperidinen trat im Dehydrierungsgemisch der hier beschriebenen Amine in keinem Falle ein 2-Piperidon auf.

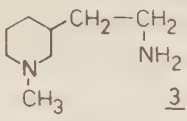
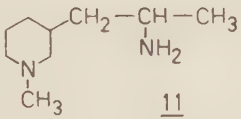
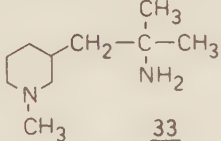
Dies ist durch die im Vergleich zu den Octahydro-1,8-naphthyridinen größere Hydrolysestabilität der Hexahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridine C erklärbar. So ließen sich diese Amidine z. B. durch einstündiges Kochen mit Wasser nicht hydrolysieren.

Die quantitative Zusammensetzung der Dehydrierungsgemische ist in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Eine analytische Auswertung war hierbei nur durch Vergleich von jeweils zwei mit verschiedenen Säulen erhaltenen Gaschromatogrammen möglich, wie aus den in Tabelle 4 angegebenen  $T_R$ -Werten hervorgeht.

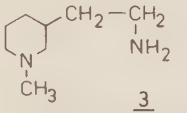
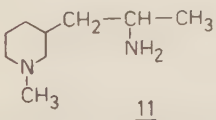
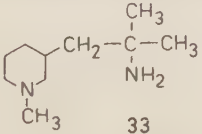
Im übrigen gelten für die quantitativen Angaben die Bemerkungen von Tabelle 3.

Tabelle 4

| Dehydriertes Amin                                                                              | Säule | Temperat.<br>°C | T <sub>R</sub><br>Amin | T <sub>R</sub><br>Aminal | T <sub>R</sub><br>Amidin | T <sub>R</sub><br>6-Pipe-<br>ridon |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| <br><u>3</u>  | 1     | 160             | 4                      | 4                        | 4                        | 19,5                               |
|                                                                                                | 2     | 120             | 5,5                    | 3,5                      | 11,5                     | —                                  |
| <br><u>11</u> | 1     | 170             | 4                      | 4                        | 4                        | 25                                 |
|                                                                                                | 2     | 120             | 4                      | 1,6                      | 2                        | —                                  |
| <br><u>33</u> | 1     | 160             | 5,5                    | 4,5                      | 5,5                      | 30                                 |
|                                                                                                | 2     | 120             | 4                      | 1,6                      | 5                        | —                                  |

(T<sub>R</sub> in Minuten)

Tabelle 5

| Dehydriertes Amin                                                                                | Aminal | Amidin | 2-Pipe-<br>ridon | 6-Pipe-<br>ridon | Hg-Ab-<br>scheidg. | Verhältnis von<br>Substitution in<br>2-Stlg. zu 6-Stlg. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|------------------|------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
| <br><u>3</u>  | 24%    | 13%    | —                | 9%               | 44%                | 4,1 : 1                                                 |
| <br><u>11</u> | 21%    | 19%    | —                | 9%               | 45,5%              | 4,4 : 1                                                 |
| <br><u>33</u> | 31%    | 29%    | —                | 10%              | 50%                | 6 : 1                                                   |

Gegenüber der Dehydrierung der 3-(3-Aminoalkyl)-piperidine entsteht vermehrt nicht destillierbares Zersetzungsprodukt, wofür möglicherweise der hohe Anteil an leicht zersetzlichem Aminoal verantwortlich ist.

Das geringe Ansteigen der Ausbeute mit steigender Substitution des C-Atoms, welches die Aminofunktion trägt, ist wahrscheinlich auf die erhöhte Ringspannung der Fünfringe zurückzuführen. Aufgrund dieser Ringspannung bleibt die Ausbeute an 6-Piperidon nahezu konstant, und damit geht ein sehr wesentlicher Anteil der entsprechend bei der Dehydrierung der 3-(3-Aminoalkyl)-piperidine auftretenden Ausbeutesteigerung verloren.

### III. Stereochemie der Aminoalbildung

Das Auftreten von Aminoal bei der Dehydrierung der 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidine überrascht zunächst, da weitgehend analoge Verhältnisse wie bei der Quecksilber-(II)-ÄDTA-Dehydrierung der N-aminoalkylierten Piperidine und Pyrrolidine vorliegen sollten, die in keinem Falle Aminoale lieferten.

Der wesentliche Unterschied zu den N-Aminoalkylaminen liegt jedoch darin, daß bei diesen als Zwischenstufe der Dehydrierung cyclische Aminoale gebildet werden, die über einen angulären Stickstoff verknüpft sind.



Dadurch sind sämtliche Konformationen in der Lage, evtl. unter Durchschwingen des Stickstoffatoms, eine Anordnung einzunehmen, die leicht eine weitere stereospezifische Dehydrierung zuläßt.

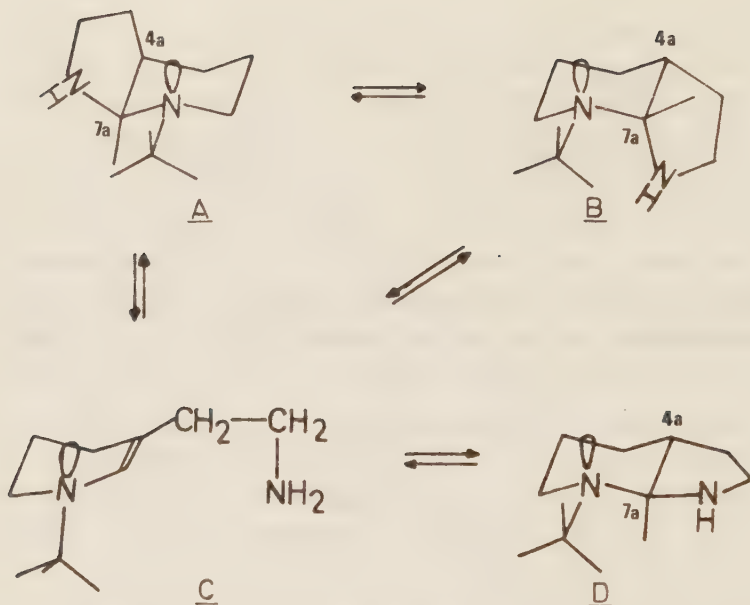
Diese Möglichkeit zur beliebigen Änderung der Ringverknüpfung durch einfaches Durchschwingen des Stickstoffatoms ist bei den Aminen vom Octahydro-pyrrolo- [2, 3-b] -pyridintyp nicht gegeben. Dagegen kommt es durch die Anwesenheit zweier Asymmetriezentren am C-4 a und C-7 a zur Bildung von Diastereomeren.

Es bleibt die Frage, ob die Ausbildung nicht weiter dehydrierbarer diastereomerer Formen mit cis-Anordnung von freiem Stickstoff-Elektronenpaar und angulärem Wasserstoff zum Auftreten relativ stabiler Amine führt, oder ob noch andere Faktoren zu berücksichtigen sind.

Die bei der Dehydrierung der 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidine anfallenden Octahydro-pyrrolo- [2, 3-b] -pyridine besitzen sicher verschiedene Konfigurationen und liegen in Lösung in verschiedenen Konformationen vor. In Analogie zum Octahydroindol<sup>48)</sup> sollten die Amine jedoch in Lösung weitgehend, in fester Form ausschließlich, die energieärmere cis-verknüpfte Form darstellen. Dies resultiert aus den Spannungen verschiedener Art, die gleichzeitig auch eine Deformation der Sesselform des Sechsrings bewirken dürften.

Wenn daher für die folgenden Betrachtungen reine Sesselformen zugrundegelegt werden, so handelt es sich um eine bewußte Vereinfachung.

48) F. E. King, J. A. Barltrop u. R. J. Walley, J. chem. Soc. (London) 1945, 277



Von den beiden möglichen cis-Konformationen A und B zeigt nur A eine transplanare Anordnung von freiem Stickstoff-Elektronenpaar und angulärem Wasserstoffatom.

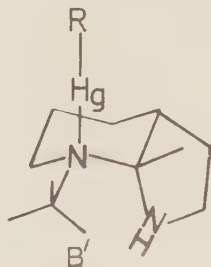
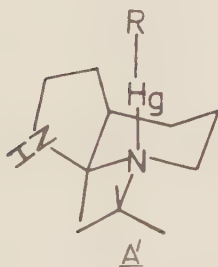
Beim Ringschluß gebildetes Konformer B hat jedoch die Möglichkeit durch Umlappen beider Ringe und unter gleichzeitigem Durchschwingen des Stickstoffs in die andere cis-Konformation A überzugehen. Daneben muß mindestens teilweise eine Umlagerung über die ringoffene Form C in das cis-verknüpfte Produkt A und das trans-konfigurierte Isomer D diskutiert werden. Letzteres würde wieder Antiperiplanarität der entsprechenden Zentren aufweisen.

Eine Folgerung, daß für die Aminabildung das weitgehende Vorliegen der Konformation B verantwortlich wäre, steht mit dem Curtin-Hammett'schen Prinzip<sup>49)</sup> im Widerspruch, da die Energiebarriere der Konformer A und B bestimmt kleiner als die Aktivierungsenergie ist.

49) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr. S. 289

Nach neueren Untersuchungen<sup>50)</sup> ist aber für den Reaktionsverlauf bei der Dehydrierung die Konformation des Amins unwesentlich, allein entscheidend dagegen diejenige des N-Mercurierungsprodukts.

In dem Fall des Konformeren-Gleichgewichts A und B erfolgt aber die Annäherung des Reagenzes unter "steric approach control" an das Konformere B, da dort das Elektronenpaar frei liegt und das Reaktionsprodukt keine 1,3-Wechselwirkung zwischen quecksilberorganischem Rest und annelliertem Fünfring aufweist.



Es wird also praktisch quantitativ das N-Mercurierungsprodukt B vorliegen. Da nunmehr der 4-bindige Stickstoff nicht mehr durchschwingen kann, liegen keine Konformere mehr vor und ein Übergang in A' ist deshalb unmöglich. Aus B' wiederum kann aber keine stereoelektronisch verlaufende Dehydrierung erfolgen.

Der Übergang von B bzw. B' in das dehydrierbare trans-Produkt D ist aber nicht direkt, sondern nur unter Lösung einer Bindung über die offene Form C möglich.

Liegt nun nur wenig offene Form C vor, d. h. überwiegen die Aminale in den Gleichgewichten, so ist verständlich, daß der dem cis-verknüpften entsprechende Anteil weitgehend erhalten bleibt.

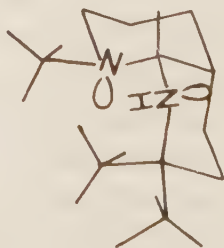
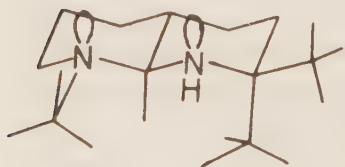
50) H. Möhrle, Chr. Karl und U. Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968); H. Möhrle und H. -H. Scheltdorf, Tetrahedron (London) 25, 2281 (1969)

Im Gegensatz zu den Octahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridinen ist bei den Decahydro-1,8-naphthyridinen eine trans-Verknüpfung der beiden Ringe begünstigt, da hier ein spannungsfreies System vorliegt und im Vergleich zur cis-Verbindung eine geringere 1,3-Wechselwirkung auftritt. Diese trans-verknüpfte Verbindung ist leicht zu dehydrieren.

Für cis-verknüpfte Verbindungen gelten im Prinzip dieselben Überlegungen wie bei den entsprechenden Derivaten mit einem Fünfring, indessen mit der entscheidenden quantitativen Einschränkung, daß hier ganz überwiegend trans-verknüpftes Produkt vorliegt, das rascher dehydriert wird. Unter diesen "normalen" Verhältnissen verläuft die erste Dehydrierung der Diamine langsamer als die zweite vom Aminoal zum Amidin. Deshalb ist verständlich, daß im Normalfall hier kein Aminoal gefunden werden kann, was sich auch im Dehydrierungsgemisch der Diamine 7, 16 und 23 bestätigen läßt.

Daß im Gegensatz hierzu bei der Dehydrierung der dimethyl-substituierten Verbindung 40 die Aminoalstufe faßbar ist, kann also nur auf die raumfüllende Substitution am C-7-Atom zurückzuführen sein.

Wie das NMR-Spektrum beweist, liegt hier das Aminoal - im Gegensatz zu den entsprechenden Fünfringderivaten - ausschließlich in der trans-Form vor. Dies geht auch aus dem Modell der cis-verknüpften Konfiguration hervor, das energetisch ungünstige 1,3-Wechselwirkungen aufweist.



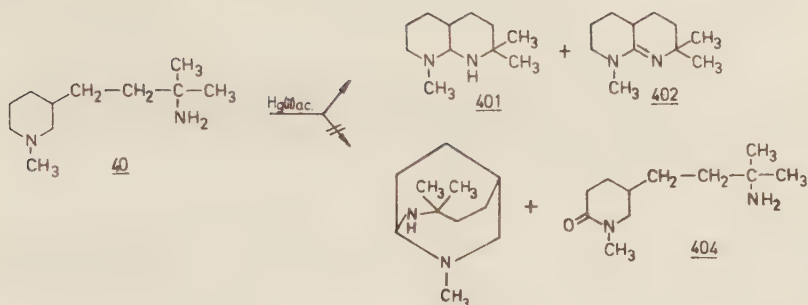
Die Verzögerung der weiteren Dehydrierung im trans-System ist auf die Erschwerung der Ablösung des angulären Aminoalprotons im N-mercurierten Komplex durch sterische Hinderung der axialen Methylgruppe zurückzuführen.

Es findet zwar eine Weiterdehydrierung statt, wie die erfolgreiche Dehydrierung des isolierten Aminoal beweist, die Dehydrierungsgeschwindigkeit ist jedoch durch diese sterische Hinderung soweit herabgesetzt, daß die Neubildung von Aminoal schneller verläuft, als dessen Dehydrierung, so daß im Dehydrierungsgemisch nicht umgesetztes Aminoal auftaucht.

C. QUECKSILBER(II)-ACETAT-DEHYDRIERUNG VON 1-METHYL-3-(3-AMINO-3-METHYL-BUTYL)-PIPERIDIN (40)

Da es bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der 3-Amino-propyl-piperidine zwar immer zur Ausbildung von 6-Piperidon kam, eine entsprechende brückenartig verknüpfte Verbindung jedoch in keinem Falle erhalten werden konnte, sollte auf anderem Weg eine Synthese der als Zwischenstufe der Dehydrierung "in 6-Stellung" geforderten Brückenaminale versucht werden. Hierzu schien die Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat geeignet, ein Verfahren, welches bei anderen Diaminen nur zu einem Entzug zweier Protonen und zur Ausbildung isolierbarer Aminale führte<sup>6)</sup>. Als Amin wurde das 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (40) eingesetzt, da die (II)-ÄDTA-Dehydrierung dieser Substanz eine gute Gesamtausbeute, einen hohen Anteil an 6-Piperidon und das isomere 2,3-verknüpfte Aminoal 401 ergeben hatte.

Im Gegensatz zur Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 40 ergab dessen Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat bei Raumtemperatur auch nach längerer Zeit nur eine geringe Umsetzung. Zudem konnten nach Abbruch der Reaktion nur etwa 20 % der eingesetzten Substanzmenge wiedergewonnen werden. Die gc-Untersuchung des Rohproduktes zeigte, daß noch viel Ausgangssubstanz vorhanden und nur wenig Aminoal 401 und Amidin 402 entstanden war. Das gesuchte brückenartige Aminoal ließ sich nicht nachweisen, während das 6-Piperidon 404 nur in Spuren auftrat.

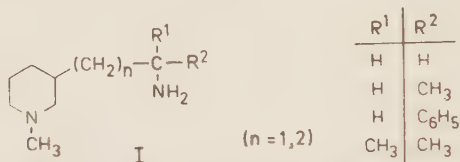


Die teilweise Dehydrierung des Diamins über 4 Oxidationsstufen zum Amidin unter den Bedingungen der Quecksilber(II)-acetat Dehydrierung stimmt mit anderen Befunden überein <sup>6)</sup>. Dagegen überrascht, daß neben dem Aminoal **401** ein strukturisomeres brückenartig verknüpftes Aminoal nicht nachzuweisen ist. Dies läßt darauf schließen, daß der sterische Verlauf der  $\text{Hg(II)}$ -ÄDTA- und der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung wegen der verschiedenen Raumerfüllung dieser beiden Reagenzien nicht gleich ist, daß also im Gegensatz zur  $\text{Hg(II)}$ -ÄDTA-Dehydrierung bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung der 3-substituierten Piperidine praktisch keine Dehydrierung "in 6-Stellung" stattfindet. Hierfür spricht auch, daß ein 6-Piperidon bei der Quecksilber(II)-Acetat-Dehydrierung von **40** nur in Spuren nachweisbar ist, während die  $\text{Hg(II)}$ -ÄDTA-Dehydrierung derselben Substanz zum großen Teil 6-Piperidon liefert.

# ZUSAMMENFASSUNG

1)

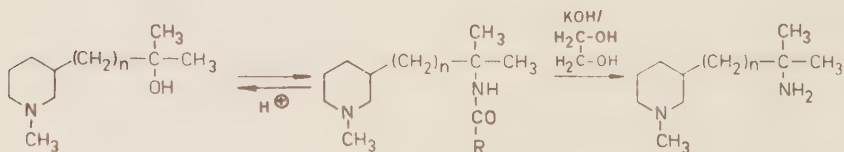
Es wurden präparative Verfahren zur Darstellung bisher nicht bekannter 1-Methyl-3-aminoalkyl-piperidine I mit verschiedenen Kettenlängen und unterschiedlichen Substitutionsmustern erarbeitet.



Sämtliche Piperidinderivate entstanden durch Hydrierung entsprechender Pyridinderivate mit Rhodium/Kohle, wobei  $\alpha$  -  $\beta$  - ungesättigte Produkte meist gleichzeitig in die gesättigten Verbindungen überführt wurden.

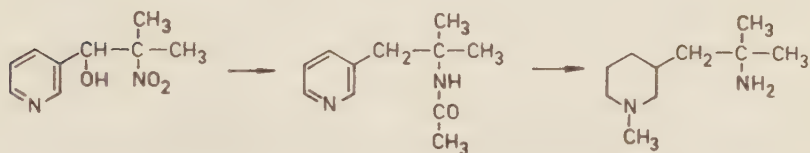
Die primären, unverzweigten Amine konnten durch Hofmann-Abbau und Lithiumalanat-Reduktion des Propionamids erhalten werden, das aus Pyridin-(3)-acrylsäureester leicht zugänglich war, während die N-(sek. - Alkyl)-amine aus den Pyridinketonen über die Piperidinoxime mit anschließender Reduktion gewonnen wurden.

Zur Darstellung N-(tert. - Alkyl)-amine wurden tertiäre Piperidinalkohole in einer Ritter-Reaktion zu den Amidinen umgesetzt und anschließend alkalisch verseift.



Behandlung des Amids mit konz. Salzsäure führte durch Hydratisierung des entstandenen Olefins weitgehend wieder zum ter. -Alkohol.

Das (2-Amino-2-methyl)-propyl-Derivat ließ sich auch mehrstufig über eine  $\alpha$ -Hydroxynitroverbindung synthetisieren.

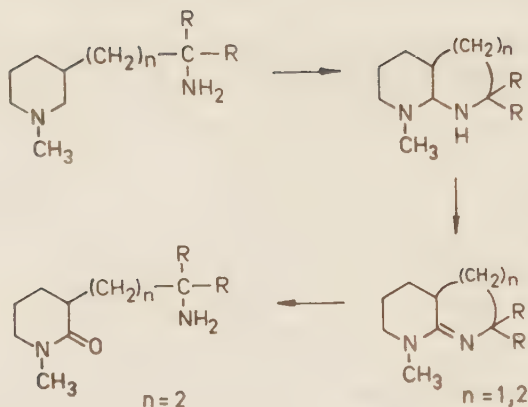


Eine direkte Hydrogenolyse war aber wegen der Hydrolyseempfindlichkeit dieses Strukturtyps nicht möglich. Die Diacetylverbindung konnte unter üblichen Bedingungen ebenfalls nicht reduktiv gespalten werden. Erst in 50proz. Triäthylamin-Lösung war mit Palladium/Bariumsulfat eine langsame Hydrogenolyse zu erreichen, wobei die Erschwerung auf eine sterische Hinderung bei der  $SN_2$ -Reaktion des Wasserstoff-Angriffs an der Rückseite des Carbinol-C-Atoms zurückgeführt wird.

2)

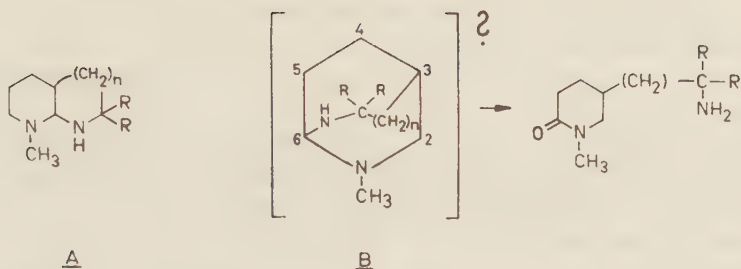
Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung gelang mit allen Diaminen. Nachdem Verfahren zur Analyse und zur Trennung der Dehydrierungsgemische ausgearbeitet worden waren, konnten folgende Aussagen gemacht werden:

Alle Diamine lieferten erwartungsgemäß Amidine. Während Hexahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridine stabil waren, wiesen die Octahydro-1,8-naphthyridine eine größere Hydrolyseempfindlichkeit auf, so daß bereits im Reaktionsgemisch teilweise Verseifung zu den entsprechenden Lactamen eintrat.



Sterische Hinderung oder überwiegende gauche-Anordnung von freiem Stickstoff-Elektronenpaar und angulärem Wasserstoffatom im ersten Dehydrierungsprodukt verlangsamte die Weiterdehydrierung beim 3-Amino-3-methyl -butyl-Derivat und sämtlichen Aminoäthyl-Piperidinen so, daß sich Aminale nachweisen ließen. Da das isolierte Aminoal einer weiteren Dehydrierung zugänglich war, konnte damit zum erstenmal die Aminoalstufe als Reaktionsschritt bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Diaminen bewiesen werden.

In Übereinstimmung mit Versuchen an entsprechenden Hydroxyaminen, verlief die Dehydrierung der Diamine sowohl in 2-, als auch in 6-Stellung des Piperidinringes.



Die Richtung der Dehydrierung wird bei annähernd gleicher Ringspannung der beiden Verknüpfungsformen A und B wesentlich durch die Substitution des C-Atoms bestimmt, welches die Heterofunktion trägt.

Bei den Aminopropyl-Derivaten nahm der Anteil der Reaktion in 6-Stellung mit steigender Substitution stark zu, während er bei den Aminoäthyl-Verbindungen, mit größerer Ringspannung bei einer 3, 6-Überbrückung, nahezu konstant blieb.

Ebenso ist der quantitative Verlauf der Dehydrierung zunächst von der Kettenlänge, dann von der Substitution abhängig. Die Ausbeute bei der Dehydrierung der Aminopropyl-Derivate nahm mit steigender Substitution der Seitenkette wesentlich rascher zu, als bei den Aminoäthyl-Abkömmlingen.

Als Endprodukt von Dehydrierungen in 6-Stellung resultierten immer 6-Piperidone. Eine bicyclische Form ließ sich in keinem Falle nachweisen.

Daß unter den Reaktionsbedingungen der Dehydrierung keine brückenartig verknüpften Amidine gefaßt werden können, ist aufgrund der Bredt'schen Regel zu erwarten. Verbindungen, die dieser Regel nicht gehorchen, sind zwar existent, weisen aber eine außerordentliche Reaktionsfähigkeit und damit eine kurze Halbwertszeit auf.

Erstaunlicher ist dagegen, daß es auch nicht möglich war, Aminale gleicher Ringverknüpfung oder entsprechende Hydrolyseprodukte zu fassen, während die 2,3-verknüpften Aminale in mehreren Fällen nachgewiesen werden konnten.

Dies läßt den Schluß zu, daß die Bildung der 6-Piperidone nicht unbedingt über eine bicyclische Form B verlaufen muß, sondern - im Gegensatz zum Mechanismus der normalen Dehydrierung - eine Annäherung der Nachbargruppe an die zunächst in 6-Stellung ausgebildete Imoniumstruktur genügt, um hier eine zweite Dehydrierung zu induzieren.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop (bei Angabe von Schmelzpunktintervallen) und im Mettler-Schmp.-Automat FP-1 (alle übrigen Werte) ermittelt und unkorrigiert angegeben.

### IR-Spektren:

Die Aufnahme der Spektren erfolgte im Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421.

### NMR-Spektren:

Die Messungen wurden in einem Varian-Spektrometer A-60 A bei 60 MHz bzw. mit einem Varian XL-100 bei 100 MHz in den angegebenen Lösungsmitteln durchgeführt (Tetramethylsilan als innerer Standard). Die chemische Verschiebung ist in ppm ( $\delta$ -Skala) angegeben.

### Massenspektren:

Aufnahme im Varian Massenspektrometer CH7.

### Dünnschichtchromatographie:

Es wurden mit Kieselgel F 254 beschichtete DC-Alufolien "Merck" verwendet. Die Laufstrecke betrug 10 cm.

Mit folgenden Fließmitteln wurde gearbeitet:

(Angabe in Gewichtsverhältnissen)

Fließmittel I: Chloroform : Aceton 9+1

II: Chloroform : Äthanol : konz. Ammoniak 60+40+2

III: Chloroform : Äthanol : konz. Ammoniak 60+40+5

IV: Chloroform : Äthanol : konz. Ammoniak 60+40+10

Die Detektion erfolgte mit Dragendorff's-Reagens<sup>51)</sup> oder durch UV-Löschung.

#### Gaschromatographie:

Die Untersuchungen erfolgten in einem Hewlett-Packard-Chromatographen, Modell 5750, mit Flammenionisationsdetektor unter den jeweils angegebenen Bedingungen. Als Trägergas diente Stickstoff (40 ml/Min.).

Es wurden gepackte Säulen der Firma Hewlett-Packard verwendet (Länge: 6 ft,  $\phi$  1/8 inch)

Säule 1: 10 % Silicongummi SE-30 auf Chromosorb GAWDMCS 80-100 mesh

Säule 2: 5 % KOH und 4proz. Carbowachs 1500 auf Diatoport-S 80-100 mesh

Die Retentionszeiten verstehen sich vom Lösungsmittelpeak (Chloroform) an.

#### Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach, und im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin durchgeführt.

---

51) H. Thies u. F.W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

# 1) DARSTELLUNG DER 1-METHYL-3-AMINOALKYL-PIPERIDINE

## Allgemeine Verfahren

### a) 1-Methylpyridiniumbromide

Das Pyridinderivat wurde in der fünffachen Menge absol. Äthanol gelöst, mit einem Überschuß an frischkondensiertem Methylbromid versetzt und einen Tag stehen gelassen. Auf Ätherzugabe kristallisierte das Salz in den meisten Fällen rasch aus. Umkristallisation aus Äthanol/Äther.

### b) Katalytische Hydrierung der Methobromide mit Rhodium/Kohle

Wenn nicht anders angegeben, wurde das Methobromid in wässriger Lösung mit 5proz. Rhodium/Kohle "Degussa" (50 g/Mol Substanz) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert, die wässrige Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt, mit Chloroform extrahiert und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels über eine 20 cm lange Vireux-Kolonnen destilliert.

## 1.) Darstellung von 1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidin (3)

### N-[2-(1-Methyl-3-piperidyl)-äthyl]-acetamid (2)

7 g (0,042 Mol) nach Vorschrift <sup>9)</sup> hergestelltes N-[2-(3-Pyridyl)-äthyl]-acetamid (1) wurden in das Methobromid überführt. Das Salz wurde in 100 ml Wasser an 0,8 g Rh/Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach der Aufarbeitung destillierte das Piperidinderivat als farbloses, viskoses Öl.

Sdp.<sub>5</sub> 139-142°

Ausbeute: 5,7 g (72,2 % d.Th.)

IR-Spektrum (Liquid-Film):  $3290\text{ cm}^{-1}$  und  $3080\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val., Amid);  $2780\text{ cm}^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>);  $1650\text{ cm}^{-1}$  u.  $1560\text{ cm}^{-1}$  Amid)

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 4,17 ppm (S. austauschbar, NH); 3,25 ppm (Q. - nach D<sub>2</sub>O-Austausch T. mit  $J = 6,5\text{ Hz}$ , -CH<sub>2</sub>-N-CO-); 2,84 ppm (M., äquat. Protonen am C-2 u. C-6 des Piperidinringes); 2,25 ppm (S., N-CH<sub>3</sub>); 1,97 ppm (S., -CO-CH<sub>3</sub>)

### 1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidin (3)

A)

4,5 g (0,024 Mol) Amid 2 wurden mit 40 ml 20proz. Salzsäure 20 Std. verseift. Anschließend wurde mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, unter Eiskühlung mit Pottasche gesättigt und mit Methylenchlorid perforiert. Der Rückstand der Methylenchloridauszüge wurde über eine kurze Vigreux Kolonne destilliert.

Sdp.<sub>17</sub>  $94-95^{\circ}$  (Lit.<sup>52)</sup> Sdp.<sub>19</sub>  $\approx 94-96^{\circ}$ )

Ausbeute: 3,1 g (90,5 % d. Th.)

B)

Zu einer magnetisch gerührten, auf  $0^{\circ}$  abgekühlten Lösung von 22 g Natriumhydroxid in 200 ml Wasser wurde 17,5 g Brom getropft und dann auf einmal 15 g (0,088 Mol) 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionamid (6) zugegeben. Nachdem nach einiger Zeit eine klare Lösung entstanden war, wurde eine Std. bei  $0^{\circ}$  gerührt, anschließend langsam auf  $60^{\circ}$  erwärmt und noch 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Unter Eiskühlung wurde mit Pottasche gesättigt und mit Methylenchlorid perforiert.

Ausbeute: 7,3 g (57,5 % d. Th.)

---

52) M. M. Robison u. B. L. Robison, J. Amer. chem. Soc. 77, 6554, (1955)

IR-Spektrum (Liquid-Film):  $\approx 3300 \text{ cm}^{-1}$  (breit) (NH-Val);  $2775 \text{ cm}^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>);  $1590 \text{ cm}^{-1}$  (NH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.:  $166^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

|                                                                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (242,7) | Ber.: C 39,59 H 7,89 N 11,53 |
|                                                                 | Gef.: C 39,32 H 7,80 N 11,52 |

## 2.) Darstellung von 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidin (7)

### 3-(3-Pyridyl)-acrylsäureäthylester (4)

125 g (0,84 Mol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure wurden mit 500 g 99proz. Äthanol und 500 g konz. Schwefelsäure 6 Std. am Rückfluß erhitzt. Es wurde über Nacht stehen gelassen, auf die doppelte Menge gestoßenes Eis gegossen, mit Soda gesättigt und mit Chloroform extrahiert.

Ausbeute nach der Destillation: 124 g (81 % d. Th.)

Sdp.<sub>0,6</sub>:  $105-107^{\circ}$  (Lit.<sup>53</sup>) Sdp.<sub>13</sub>:  $136-138^{\circ}$ )

Methobromid: Gelbliche Kristallnadeln vom Schmp.:  $218^{\circ}$   
(Äthanol/Äther)

|                                                          |              |
|----------------------------------------------------------|--------------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$ (272,1) | Ber.: N 5,15 |
|                                                          | Gef.: N 4,97 |

### 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionsäureäthylester (5)

Die Hydrierung des Methobromids mit Rh/Kohle nach der allgemeinen Vorschrift verlief einheitlich unter Absättigung von 4 Doppelbindungen bis zum Propionsäureester.

---

53) H. Adkins, J.A. Wolff, A. Pavlic u. E. Hutchinson, J. Amer. chem. Soc. 66, 1293 (1944)

Sdp. 0,4: 72-74° als farbloses Öl

Ausbeute: 52 g (88 % d. Th.)

$C_{11}H_{21}NO_2$  (199,3)

Ber.: N 7,03

Gef.: N 6,95

IR-Spektrum (Liquid-Film): 2775  $cm^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>); 1740  $cm^{-1}$  (Ester-Carbonyl)

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 90° (Äthanol)

$C_{17}H_{24}N_4O_9$  (428,4)

Ber.: C 47,66 H 5,65 N 13,08

Gef.: C 47,64 H 5,54 N 13,17

### 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionamid (6)

40 g (0,2 Mol) Ester 5 und 0,5 g Natriummethylat wurden in 200 ml absol. Methanol gelöst. Die Mischung wurde unter wiederholtem längeren Einleiten von trockenem Ammoniakgas 5 Tage gerührt. Nach Entfernung des Methanols destillierte das Amid 6 aus dem Rückstand dc-rein als farbloses, zähes Öl vom

Sdp. 1: 140-142°, Kristallisation aus wenig Äthanol/Petroläther ergab farblose Plättchen vom Schmp. 70,0°

Ausbeute: 30,5 g (89,2 % d. Th.)

IR-Spektrum (Liquid-Film): 3333  $cm^{-1}$  und 3185  $cm^{-1}$  (NH-Val.Amid)  
2780  $cm^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>); 1670  $cm^{-1}$  und 1620  $cm^{-1}$  (Amid)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 114° (Äthanol/Äther

$C_9H_{18}N_2O \cdot HClO_4$  (270,7)

Ber.: C 39,93 H 7,07 N 10,35

Gef.: C 40,20 H 6,89 N 10,26

### 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidin (7)

Eine Lösung von 10 g Amid 6 in 100 ml absol. Äther wurde so zu einer Suspension von 10 g Lithiumalanat in 100 ml absol. Äther zugetropft, daß der Äther gleichmäßig siedete. Es wurde 15 Std. am Rückfluß erhitzt, mit Eiswasser unter Eiskühlung hydrolysiert, das Aluminiumhydroxid auf einer Nutsche abgesaugt und dreimal mit Äther nachgewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösungen destillierte als farbloses, dc-reines Öl.

Sdp.<sub>21</sub>: 116-118°

Ausbeute: 7,1 g (77 % d. Th.)

IR-Spektrum (Liquid-Film):  $\approx 3280 \text{ cm}^{-1}$  (breit) (NH-Val);  
 $2775 \text{ cm}^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>);  $1580 \text{ cm}^{-1}$  (NH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 139° (Äthanol/Äther)

|                                                                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (256,7) | Ber.: C 42,10 H 8,24 N 10,91 |
|                                                                 | Gef.: C 42,04 H 7,96 N 10,91 |

### 3.) Darstellung von 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin (11)

#### 1-Methyl-3-(2-oxopropyl)-pyridiniumbromid

Das nach Vorschrift <sup>10)</sup> hergestellte 3-Pyridylaceton 8 ergab nach dem oben angegebenen Verfahren kein kristallines Methobromid. Daher wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und zur Entfernung überschüssigen Methylbromids noch längere Zeit am Vak. belassen. Der Rückstand kristallisierte nach längerem Stehen im Kühlschrank durch.

### 1-Methyl-3-(2-oxopropyl)-piperidin (9)

Das rohe Methobromid wurde wie oben angegeben mit Rh/Kohle hydriert.

Sdp.<sub>5</sub>: 78-79°, farbloses Öl

Ausbeute: 89,5 % d. Th.

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 2780 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>); 1710 cm<sup>-1</sup> (CO-Val. Keton)

### Oxim 10

5 g (0,032 Mol) Keton 9 wurden mit 4,5 g (0,064 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 25 ml Pyridin und 50 ml Äthanol 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingeengt, mit Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit Pottasche gesättigt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Oxim aus Äther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp. 89-90° (Äther; teilweise Sublimation)

Ausbeute: 4,9 g (89 % d. Th.)

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (170,2)

Ber.: C 63,49 H 10,66 N 16,46

Gef.: C 63,77 H 10,66 N 16,13

IR-Spektrum (KBr): 1650 cm<sup>-1</sup> (C=N-Val., Oxim)

### 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin (11)

In Anlehnung an die Vorschrift von Staskun und van Es<sup>14)</sup> wurde 5,5 g (0,032 Mol) Oxim 10 in 100 ml 99proz. Äthanol und 100 ml 2n NaOH gelöst und zu der auf 5° abgekühlten Lösung auf einmal 10 g Raney-Legierung gegeben. Es wurde 6 Std. gerührt, wobei so gekühlt wurde, daß die Temperatur nicht über 25° stieg. Der Schlamm aus Raney-Nickel und Aluminiumhydroxid wurde abgutscht und dreimal mit Äthanol nachge-

waschen. Die Filtrate wurden mit Salzsäure angesäuert, das Äthanol verdampft und der Rückstand nach Alkalisierung mit Natronlauge erst einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt und anschließend 30 Std. mit demselben Lösungsmittel perforiert. Der Rückstand der Extraktionen zeigte im DC mit Fließm. II eine geringe Verunreinigung durch den Alkohol, der bei diesem Verfahren durch Verseifung des Oxims und anschließender Reduktion mit anfällt. Da Amin und Alkohol auch durch fraktionierte Destillation über eine Vigreux-Kolonnen nicht zu trennen waren, wurde über das Hydrochlorid getrennt und erneut destilliert.

Farblose, ölige, hygroskopische Flüssigkeit.

Sdp.  $0,9$ :  $48-50^{\circ}$

Ausbeute: 3,4 g (67,5 % d.Th.)

$C_9H_{20}N_2$  (156,3)

Ber.: C 69,17 H 12,90 N 17,93

Gef.: C 69,21 H 13,08 N 17,81

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $\approx 3180\text{ cm}^{-1}$  (breit) (NH-Val.);  $2780\text{ cm}^{-1}$  (CH-Val. N- $CH_3$ );  $1580\text{ cm}^{-1}$  (NH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.  $190,5^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

$C_9H_{20}N_2 \cdot HClO_4$  (256,7)

Ber.: C 42,11 H 8,25 N 10,91

Gef.: C 42,26 H 8,43 N 10,81

#### 4. Darstellung von 1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidin (16)

##### 4-(3-Pyridyl)-but-3-en-2-on (12)

53,5 g (0,5 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 71,6 g (0,55 Mol) Acetessigester wurden jeweils auf  $-15^{\circ}$  abgekühlt und zusammengegeben. Nun wurde unter guter Kühlung eine Lösung von 1 g Diäthylamin in 10 ml Äthanol so langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht über  $0^{\circ}$  anstieg. Die viskose Mischung wurde bei  $-10^{\circ}$  noch so lange gerührt, bis sie kristallisierte und dann über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Zur Decar-

boxylierung und Ketonspaltung wurde die feste Substanz 6 Std. mit 300 ml 15proz. Salzsäure gekocht, wobei das Verschwinden der  $\beta$ -Ketocarbonsäure mit der Eisen(III)-chlorid-Reaktion kontrolliert wurde. Nach dem Erkalten wurde mit Kalilauge alkalisiert, mit Pottasche gesättigt und mit Methylenchlorid extrahiert. Bei der fraktionierten Destillation über eine Vigreux-Kolonnen gingen zuerst 7 g Pyridin-3-aldehyd und anschließend bei 130° (1 Torr) das Pyridalacetone 12 als leicht gelb gefärbtes Öl über.

Ausbeute: 19 g (26 % d. Th.)

Hydrochlorid: Gelbliche Nadeln vom Schmp. 208° (Äthanol/Äther)

|                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| $C_9H_9NO \cdot HCl$ (183,6) | Ber.: C 58,88 H 5,49 N 7,63 |
|                              | Gef.: C 58,79 H 5,79 N 7,80 |

Methobromid: Gelbliche Nadeln vom Schmp. 173° (Äthanol/Äther)

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| $C_{10}H_{12}NOBr$ (242,1) | Ber.: N 5,78 |
|                            | Gef.: N 5,60 |

### 3-Methyl-5-(3-pyridyl)- $\Delta^2$ -cyclohexenon (13)

Wurde bei der Darstellung des Ketons 12 nach obiger Vorschrift nicht genügend gekühlt, so daß die Reaktionstemperatur während der Zugabe des Diäthylamins auf über 0° ansteigen konnte, entstand bei sonst gleicher Arbeitsweise das cyclische Keton.

Sdp.<sub>1</sub>: 171-173° (Lit.<sup>15</sup>) Sdp.<sub>0,01</sub>: 111°

Ausbeute: 43 % d. Th.

Hydrochlorid: Weiße Nadeln vom Schmp. 190,4° (Äthanol/Äther)

|                                    |                             |
|------------------------------------|-----------------------------|
| $C_{12}H_{13}NO \cdot HCl$ (223,7) | Ber.: C 64,43 H 6,31 N 6,26 |
|                                    | Gef.: C 64,43 H 6,50 N 6,26 |

1-Methyl-3-(3-oxobutyl)-piperidin (14)

Die Hydrierung des Methobromids von 12 mit Rh/Kohle verlief ohne Zäsur bis zur Aufnahme von 4 Äquivalenten Wasserstoff. Nach Aufarbeitung resultierte eine farblose, ölige Flüssigkeit, die im IR-Spektrum keine C=C-Doppelbindung mehr aufwies und sich nach der Aufarbeitung als dc-reines Butanonderivat 14 erwies.

Sdp.<sub>1</sub>: 83-85°

Ausbeute: 84 % d. Th.

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) 2780 cm<sup>-1</sup> (CH-Val. N-CH<sub>3</sub>); 1710 cm<sup>-1</sup>  
(CO-Val. Keton)

Hydrochlorid: Farblose Nadeln vom Schmp.: 134-135° (Äthanol/Äther)

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 114,5° (Äthanol)

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (398,4)

Ber.: C 48,24 H 5,57 N 14,06

Gef.: C 48,28 H 5,76 N 14,16

Oxim 15

30 g Keton 14 wurden mit einer neutralisierten Lösung von 25 g Hydroxylaminhydrochlorid in 60 ml Wasser 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit Pottasche gesättigt und die Lösung erst mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt, dann perforiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp. 65,2° (Äthanol/Petroläther)

Ausbeute: 23,5 g (71,8 % d. Th.)

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (184,3)

Ber.: C 65,17 H 10,94 N 15,20

Gef.: C 65,12 H 10,77 N 15,24

1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidin (16)

A)

20 g (0,108 Mol) Oxim 14 wurden in 700 ml absol. Äthanol gelöst und die siedende Lösung möglichst schnell mit 60 g zerkleinertem Natrium versetzt. Es wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, 100 ml Äthanol zugegeben, noch einmal kurz aufgekocht und nach dem Abkühlen langsam mit 500 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde i. Vak. etwa auf die Hälfte eingedampft und anschließend mit Chloroform perforiert. Da sich das erhaltene Amin auch nach wiederholter Destillation über eine Kolonne im DC noch als leicht verunreinigt erwies, wurde über das Hydrochlorid gereinigt und erneut destilliert.

Farbloses Öl vom Sdp.<sub>1</sub>: 87-88°

Ausbeute: 11,5 g (62,2 % d. Th.)

B)

10 g Oxim wurden mit 18 g Raney-Legierung in je 240 ml Äthanol und 2n NaOH nach der für 11 angegebenen Vorschrift hydriert.

Ausbeute: 6,1 g (66,4 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3180 cm<sup>-1</sup> (NH-Val.); 2780 cm<sup>-1</sup> (CH-Val.  
N-CH<sub>3</sub>); 1580 cm<sup>-1</sup> (NH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 167° (Äthanol/Äther)

|                                                                           |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> ·HClO <sub>4</sub> (270,7) | Ber.: C 44,36 H 8,56 N 10,35 |
|                                                                           | Gef.: C 44,57 H 8,45 N 10,16 |

5. Darstellung von 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-  
piperidin (23)

1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-on (18)

Da Marvel, Coleman und Scott<sup>17)</sup> sowie Klosa<sup>18)</sup> für die gesuchte Verbindung unterschiedliche Schmelzpunkte angeben, wurden diese

Synthesen überprüft. Beide Verfahren ergaben in etwa gleich guter Ausbeute das Pyridinketon 18 als gelbliche Nadeln vom Schmp. 101-102° (Methanol/Wasser) (Schmp. Lit. <sup>17)</sup> 102°; <sup>18)</sup> 232-234°)

Bei beiden Synthesen entstand neben 18 immer noch etwa 10 % einer Substanz, die sich beim Umkristallisieren von 18 aus Methanol/Wasser schwerer löste. Filtration und Kristallisation aus Äthanol/Petroläther ergab farblose Nadelchen vom Schmp. 265°

Das Molekulargewicht dieser Verbindung und ihre spektralen Daten lassen auf das Produkt einer mehrfachen Michael-Addition schließen.

#### Methobromid von 18

Das quartäre Salz bildete sich erst nach mehrtägigem Stehen einer äthanolischen Lösung des Pyridinketons mit Methylbromid in guter Ausbeute.

Gelbe Nadeln vom Schmp. 182,4° (Zers.) (Äthanol/Äther)

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NOBr (304,2)

Ber.: N 4,60 Br 26,27

Gef.: N 4,54 Br 26,20

#### Versuch einer Hydrierung des Methobromids von 18 mit Rhodium/Kohle

Bei allen Versuchen, das Methobromid von 18 unter den üblichen Bedingungen mit Rhodium/Kohle in Wasser, Wasser/Äthanol oder Äthanol zu hydrieren, zersetzte sich die Substanz nach Aufnahme weniger ml Wasserstoff unter Verfärbung der Lösung, und die Wasserstoffaufnahme kam zum Stillstand. Auch durch Austausch des Katalysators ließ sich dann keine weitere Hydrierung mehr bewirken.

Hydrierung von 1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-prop-2-en-1-on mit Platindioxid

10 g (0,48 Mol) Keton 18 wurden unter Erwärmen in 50 ml 25proz. Salzsäure gelöst, mit 50 ml Äthanol versetzt und mit 0,4 g in Wasser vorhydriertem Platindioxid bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Da die Wasserstoffaufnahme ohne deutliche Zäsur verlief, wurde nach Aufnahme der zur Sättigung von 4 Doppelbindungen berechneten Wasserstoffmenge die Hydrierung unterbrochen. (Dauer 20 Std.) Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Äthanol verdampft, der Rückstand mit Kalilauge alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand der Methylenchloridauszüge zeigte im DC mit Fließm. II neben nicht hydrierter Ausgangssubstanz nur eine weitere Substanz, welche durch Destillation rein erhalten wurde und sich als 3-(3-Phenyl-propyl)-piperidin (19) erwies.

Sdp.<sub>0,3</sub>: 110-113° als farbloses Öl

Ausbeute: 5,1 g (51,5 % d. Th.)

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp.: 128-129° (Äthanol/Äther)

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N·HCl (239,8)

Ber.: C 70,13 H 8,82 N 5,84

Gef.: C 70,26 H 8,53 N 6,14

IR-Spektrum (KBr): 2940 cm<sup>-1</sup> und 2770 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>-Val.);

1600 cm<sup>-1</sup>, 1580 cm<sup>-1</sup> und 1500 cm<sup>-1</sup> (C=C-Val)

1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-propan-1-on (20)

40 g (0,19 Mol) des ungesättigten Ketons 18 wurden mit 1,0 g Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator in 400 ml 99proz. Äthanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff in 3 Std. trat eine deutliche Verlangsamung der Hydrierung ein. Es wurde vom Katalysator abzentrifugiert, das Äthanol abdestilliert, zur Reinigung über eine kurze Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-neutral-Säule mit Äthanol eluiert und aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

Farblose Kristallplättchen vom Schmp.:  $87,5^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

Ausbeute: 35,4 g (87 % d. Th.)

$C_{14}H_{13}NO$  (211,3)

Ber.: C 79,59 H 6,20 N 6,63

Gef.: C 79,69 H 6,26 N 6,67

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $2960\text{ cm}^{-1}$  (CH-Val);  $1690\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val)  
 $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $1580\text{ cm}^{-1}$  und  $1485\text{ cm}^{-1}$  (C=C, und  
C=N-Val)

Methobromid: Farblose Kristallplättchen vom Schmp.  $137^{\circ}$

(Äthanol/Äther)

$C_{15}H_{16}NOBr$  (306,2)

Ber.: C 58,84 H 5,27 N 4,57

Gef.: C 59,15 H 5,37 N 4,43

### 1-Methyl-3-(3-phenyl-3-oxopropyl)-piperidin (21)

Da die Hydrierung des Methobromides in wässriger Lösung nur sehr schleppend verläuft, wurden 20 g Methobromid von 20 mit 0,8 g Rh/Kohle-Katalysator in 300 ml 75proz. Äthanol hydriert und wie üblich aufgearbeitet.

Sdp.<sub>1</sub>:  $149-151^{\circ}$  als zähflüssiges, farbloses Öl

Ausbeute: 10,8 g (71 % d. Th.)

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $2780\text{ cm}^{-1}$  (N- $CH_3$ ),  $1680\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.:  $183^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

$C_{15}H_{21}NO \cdot HClO_4$  (331,8)

Ber.: C 54,30 H 6,68 N 4,22

Gef.: C 54,54 H 6,57 N 4,34

Oxim 22

100 g (0,433 Mol) Keton 21 wurden mit 100 g Hydroxylaminhydrochlorid in 600 ml abs. Äthanol und 200 ml Pyridin 6 Std. am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingengt, mit Wasser versetzt, unter Eiskühlung mit Pottasche gesättigt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Der Rückstand der Extraktionen wurde aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.:  $179,8^{\circ}$  (Äthanol/Petroläther)

Ausbeute: 91 g (86 % d. Th.)

$C_{15}H_{22}N_2O$  (246,3)

Ber.: C 73,13 H 9,00

Gef.: C 72,91 H 8,75

1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-piperidin (23)

9,0 g Raney-Legierung wurden auf einmal zu einer magnetisch gerührten Lösung von 5,0 g (0,02 Mol) Oxim in 120 ml 2n NaOH und 120 ml Äthanol gegeben. Ohne die Reaktion zu kühlen, wurde 5 Std. gerührt, anschließend das Aluminiumhydroxid und das Raney-Nickel abgenutscht und der Niederschlag dreimal mit Chloroform gewaschen. Das wässrige Filtrat wurde unter Kühlung mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Zweimalige Destillation des Rückstandes der Chloroformauszüge über eine kurze Vigreux-Kolonnen ergab dc-reines Amin.

Sdp.<sub>3</sub>:  $152-154^{\circ}$

Ausbeute: 3,4 g (72,3 % d. Th.)

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $2780\text{ cm}^{-1}$  ( $N-CH_3$ ),  $1580\text{ cm}^{-1}$  (NH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.  $178,4^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

$C_{15}H_{24}N_2 \cdot HClO_4$  (332,8)

Ber.: C 54,13 H 7,57 N 8,42

Gef.: C 54,13 H 7,23 N 8,31

6. A) Darstellung von 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (33) aus einer Hydroxynitroverbindung

3-(1-Hydroxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-piperidin (24)

53,5 g (0,5 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 49 g (0,55 Mol) 2-Nitropropan wurden mit je 10 Tropfen Diäthylamin und n-Butylamin 2 Std. im siedenden Wasserbad erwärmt. Es wurde 24 Std. im Kühlschrank stehen gelassen und anschließend von dem ausgeschiedenen Kristallbrei auf einer Nutsche abgesaugt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Petroläther unter vorsichtigem Erwärmen wurden verbrennungsreine farblose Kristallnadeln erhalten.

Schmp.: 145-146° (Äthanol/Petroläther)

Ausbeute nach Umkristallisation: 59 g (60,3 % d. Th.)

$C_9H_{12}N_2O_3$  (196,2) Ber.: C 55,09 H 6,17 N 14,28

Gef.: C 55,36 H 6,27 N 14,54

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 3400 und 3050  $cm^{-1}$  (breit) (OH-Val.)

1540  $cm^{-1}$  und 1350  $cm^{-1}$  (-NO<sub>2</sub>-Val.)

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp.: 186-189° (Zers.)  
(Äthanol/Äther)

$C_9H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$  (232,7) Ber.: N 12,03 Cl 15,23

Gef.: N 11,80 Cl 15,43

Methobromid 24 a: Farblose Nadeln vom Schmp. 193° (Äthanol/Äther)

$C_{10}H_{15}N_2O_3Br$  (291,2) Ber.: N 9,62

Gef.: N 9,77

Hydrierung des Methobromids 24 a mit Platindioxid und  
Rhodium-Kohle

A)

3 g (0,01 Mol) Methobromid 24 a wurden mit 0,2 g vorhydriertem Platindioxid in 20 ml Methanol und 20 ml 10proz. Salzsäure bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Aufarbeitung destillierten bei 35-83° und 1 Torr nur 0,2 g eines fünf-Komponenten-Gemisches, welches im IR-Spektrum bei 1630 cm<sup>-1</sup> eine starke Carbonylbande aufwies.

B)

8 g (0,027 Mol) Methobromid 24 a wurden mit 0,5 g Rh/Kohle in 50 ml Wasser bei Atmosphärendruck hydriert. Da die Hydrierung bei Raumtemperatur nur sehr zögernd verlief, wurde auf 60° erwärmt und nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff aufgearbeitet. Bei 50-108° und 3 Torr wurden 3 Fraktionen abgenommen (insgesamt 2 g), welche alle im DC 3 - 4 Flecken zeigten und im IR-Spektrum eine starke Carbonyl-Bande aufwiesen.

Versuch einer Umsetzung von 3- ( 1-Hydroxy-2-nitro-2-methyl -  
propyl ) -pyridin mit rotem Phosphor/Jodwasserstoffsäure und  
mit Thionylchlorid

A)

7,84 g (0,04 Mol) Hydroxynitroverbindung 24 wurden mit 2 g rotem Phosphor in 17 ml 57proz. Jodwasserstoffsäure 24 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung destillierte bei 66°-69° und 0,7 Torr 1,9 g eines Gemisches, welches zum größten Teil aus Pyridin-3-aldehyd bestand.

B)

Dasselbe Ergebnis wurde beim Arbeiten im Bombenrohr bei 150° erhalten.

C)

8,0 g (0,041 Mol) Hydroxynitroverbindung 24 wurden ins Hydrochlorid überführt, und das rohe Hydrochlorid mit 25 ml Thionylchlorid 24 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde reine Ausgangssubstanz zurückerhalten.

3- ( 1-Acetoxy-2-nitro-2-methyl -propyl ) -pyridin (25)

19,6 g (0,1 Mol) Hydroxynitroverbindung 24 wurden 5 Std. mit 50 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin gerührt und anschließend noch 1,5 Std. am Rückfluß erhitzt. Es wurde in Eiswasser gegossen, mit Pottasche gesättigt, mit Chloroform extrahiert und der Rückstand der Chloroformextrakte aus 50proz. Äthanol kristallisiert. Da der Ester auch nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther und Aceton/Äther nicht von hartnäckig anhaftenden Verunreinigungen zu befreien war, wurde durch Sublimation gereinigt.

Farblose Kristallprismen vom Schmp.  $79,2^{\circ}$  (nach Sublimation)

Ausbeute: 15 g (63 % d. Th.)

$C_{11}H_{14}N_2O_4$  (238,2)

Ber.: C 55,45 H 5,92 N 11,76

Gef.: C 55,44 H 6,06 N 11,75

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $1750\text{ cm}^{-1}$  (Ester-Val.),  $1540$  und  $1370\text{ cm}^{-1}$  ( $-NO_2$ -Val.)

Versuch einer Hydrierung von 25 mit Palladium-Bariumsulfat

Es wurde versucht, 3 g (0,013 Mol) Ester 25 mit 3 g Palladium-Bariumsulfat in 50 ml absol. Äthanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck zu hydrieren. Auch nach 48 Std. hatte keine Wasseraufnahme stattgefunden.

Hydrierung des Methobromides von 3-(1-Acetoxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-pyridin (25) mit Platindioxid

Das Pyridinderivat 25 wurde in sein Methobromid überführt und ohne weitere Reinigung hydriert.

A)

5 g (0,015 Mol) des rohen Methobromides 25 a wurden mit 0,3 g vorhydriertem Platindioxid in 70 ml Wasser bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 0,075 Mol Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen, vom Platin abfiltriert, das Filtrat mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt zeigte im DC mit Fließmittel I neben wenig Ausgangsverbindung zwei Hauptsubstanzen, die durch Destillation getrennt wurden.

a) 1-Methyl-3-isobutyl-piperidin (27)

Sdp.<sub>1,5</sub> 36-38°

Ausbeute: 0,83 g (35 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): keine Absorption zwischen 1480 und 2000 cm<sup>-1</sup>

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp.: 130-131° (Äthanol)

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (384,4)

Ber.: C 50,00 H 6,29 N 14,57

Gef.: C 50,11 H 6,13 N 14,38

b) 1-Methyl-3-(1-acetoxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-piperidin (26)

Sdp.<sub>1</sub> 131-133°

Ausbeute: 1,95 g (51 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 2780 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>), 1745 cm<sup>-1</sup> (Ester-Val.),  
1540 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>-Val.)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp.: 148,5° (Äthanol/Äther)

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HClO<sub>4</sub> (358,8)

Ber.: C 40,18 H 6,46 N 7,81

Gef.: C 39,82 H 6,31 N 7,65

B)

5 g (0,015 Mol) des rohen Methobromides von 25 wurden mit 0,3 g vorhydriertem Platindioxid in 40 ml Eisessig unter Zusatz von 10 Tropfen 70proz. Perchlorsäure zunächst bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Da nach einiger Zeit eine deutliche Verlangsamung der Wasserstoffaufnahme eintrat, wurde bis zur Beendigung der Hydrierung auf 60° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung ergab die Destillation nur den Ester 26.

Ausbeute: 2,95 g (78 % d.Th.)

3-(1-Hydroxy-2-amino-2-methyl-propyl)-pyridin (28)

A)

39,2 g (0,2 Mol) Hydroxynitroverbindung 24 wurden mit 78,5 g Zinkstaub in 180 ml Eisessig und 300 ml Wasser 11 Std. bei 70-75° gerührt. Es wurde abgekühlt, im Eisbad mit 500 ml 6n KOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Durch Umkristallisation aus Äthanol/Äther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 113° erhalten.

Ausbeute: 18,2 g (57 % d.Th.)

B)

10 g (0,051 Mol) 24 wurden in 150 ml 90proz. Äthanol mit 5 g Palladium/Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator abfiltriert, das Äthanol verdampft und das Amin aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 113° (Äthanol/Äther)

Ausbeute: 4,4 g (51,8 % d.Th.)

$C_9H_{14}N_2O$  (166,2)

Ber.: C 65,03 H 8,49 N 16,85

Gef.: C 65,01 H 8,18 N 17,09

Versuch einer Umsetzung von 28 mit rotem Phosphor/Jod-  
wasserstoffsäure

3,5 g (0,021 Mol) Aminoverbindung 28 wurden mit 15 ml 57proz. Jodwasserstoffsäure und 1,1 g rotem Phosphor 40 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde nur reine Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

N-[1,1-Dimethyl-2-acetoxy-2-(3-pyridyl)-äthyl] -acetamid (30)

35,5 g (0,214 Mol) Aminoverbindung 28 wurden mit 120 g Acetanhydrid bis zum völligen Auflösen gerührt, über Nacht stehen gelassen und noch eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde weitgehend i. Hochvak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit Pottasche alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierte das Amid aus. Es wurde aus Aceton/Äther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 133,5° (Aceton/Äther)

Sdp.<sub>0,5</sub>: 169-171°

Ausbeute: 48,5 g (91 % d. Th.)

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (250,3)

Ber.: C 62,38 H 7,25 N 11,19

Gef.: C 62,59 H 7,31 N 11,09

IR-Spektrum (KBr): 3320 und 3080 cm<sup>-1</sup> (NH-Val. Amid), 1740 cm<sup>-1</sup> (CO-Val. Ester), 1640 und 1550 cm<sup>-1</sup> (Amid)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 158° (Äthanol/Äther)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HClO<sub>4</sub> (350,8)

Ber.: C 44,52 H 5,46 N 7,99

Gef.: C 44,74 H 5,24 N 7,82

N-[1,1-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-äthyl]-acetamid (31)

A)

Eine Lösung von 5 g (0,02 Mol) Ester 30 in 60 ml absol. Äthanol zeigte mit Palladium/Bariumsulfat-Katalysator bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck auch nach 40 Std. keine Wasserstoffaufnahme.

B)

Es wurden je 5 g Hydrochlorid oder Perchlorat des Esters wie oben behandelt. Nach 30 Std. zeigte sich im DC keine Veränderung.

C)

In Anlehnung an ein Verfahren von Zymalkowski<sup>9)</sup> wurden 5 g (0,02 Mol) Ester in 80 ml einer Mischung aus gleichen Teilen 99proz. Äthanol und frisch destilliertem Triäthylamin an 5 g vorhydriertem Palladium/Bariumsulfat-Katalysator bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Innerhalb 40 Std. wurden 500 ml Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abzentrifugiert, das Lösungsmittel verdampft und im Kugelrohr destilliert. Das farblose, zähflüssige Destillat kristallisierte nach einiger Zeit zu wachsartigen Kristallen vom Schmp. 39-42°.

Sdp.<sub>0,4</sub>: 149-152° (Luftbädtemperatur)

Ausbeute: 2,8 g (73,3 % d.Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3440 cm<sup>-1</sup> (NH-Val. Amid), 1670 cm<sup>-1</sup> und 1510 cm<sup>-1</sup> (Amid)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.: 211,5° (Äthanol/Äther)

|                                                                            |                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O·HClO <sub>4</sub> (292,7) | Ber.: C 45,13 H 5,87 N 9,57 |
|                                                                            | Gef.: C 45,12 H 5,72 N 9,68 |

N-[1,1-Dimethyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-äthyl]-acetamid (32)

8 g (0,028 Mol) Methobromid von 31 ergaben nach der Hydrierung mit Rhodium/Kohle in 300 ml 50proz. Äthanol bei der Destillation ein farblores, viskoses Öl.

Sdp.<sub>1</sub>: 133-134°

Ausbeute: 4,8 g (81,4 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3440 cm<sup>-1</sup> (NH-Val. Amid), 2780 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>)  
1665 und 1505 cm<sup>-1</sup> (Amid)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp.: 209° (Äthanol/Äther)

C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·HClO<sub>4</sub> (312,8)      Ber.: C 46,08 · H 8,05 N 9,02

Gef.: C 45,76 H 7,76 N 8,80

Verseifung von N-[ 1,1-Dimethyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-  
äthyl ]-acetamid

A)

6,6 g Amid wurden mit einer Lösung von 25 g Kaliumhydroxid in 250 ml Äthylenglykol 24 Std. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde der gesamte Ansatz mit Petroläther perforiert, der Petroläther eingedampft und das 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin über das Perchlorat gereinigt. Die aus dem Salz freigesetzte Base destillierte als farbloses Öl.

Sdp.<sub>4</sub>: 74-75°

Ausbeute: 4,1 g (78 % d. Th.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.: 181° (Äthanol/Äther)

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (270,7)      Ber.: C 44,36 H 8,56 N 10,35

Gef.: C 44,51 H 8,54 N 10,31

B)

5 g (0,024 Mol) Amid wurden 24 Std. mit 25proz. Salzsäure gekocht. Nach Aufarbeitung zeigte das Destillat im DC zwei Flecken. Es erwies sich als ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen Amin 33 und 1-Methyl-3-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-piperidin (34), aus dem

der Alkohol durch fraktionierte Kristallisation des Perchlorates abgetrennt wurde.

Perchlorat von 34: Farblose Kristalle vom Schmp:  $107^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

$C_{10}H_{21}NO \cdot HClO_4$  (271,7)      Ber.: C 44,20   H 8,16   N 5,16

Gef.: C 44,34   H 8,34   N 5,06

B) Darstellung von 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-  
piperidin (33) durch Ritter-Reaktion

3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-pyridin (35)

Eine Lösung von 0,25 Mol Methylmagnesiumjodid in 80 ml absol. Äther wurde unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 18 g (0,12 Mol) Pyridin-3-essigsäuremethylester in 150 ml absol. Äther versetzt. Es wurde noch 3 Std. zum Sieden erhitzt und die Lösung nach dem Abkühlen in eine Mischung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure und gestoßenem Eis gegossen. Die salzsaure Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung versetzt, mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformauszüge wies im DC mit Fließm. I neben dem tert. Alkohol und wenig Ausgangsverbindung noch einen größeren Anteil des Pyridin-ketons 8 auf, der durch Destillation über eine Vigreux-Kolonne jedoch weitgehend abgetrennt werden konnte.

Ausbeute: 7,5 g (41 % d. Th.) dc nahezu einheitlichen Alkohols.

Eine vollständige Reinigung ließ sich durch Säulenchromatographie an Kieselgel erreichen (Säule: Länge 20 cm,  $\varnothing$  11 mm; Elutionsmittel: Chloroform 80 g, Aceton 20 g). Hierbei resultierte ein farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp.<sub>2,5</sub>  $118-120^{\circ}$ .

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $3600\text{ cm}^{-1}$  u.  $3300\text{ cm}^{-1}$  (OH-Val.);  $1590\text{ cm}^{-1}$   
u.  $1475\text{ cm}^{-1}$  (C=C u. C=N-Val.)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): um 8,67 ppm u. 7,33 ppm (M., Pyridinprotonen); 3,06 ppm (S. austauschbar, OH)  
2,71 ppm (S., Methylengruppe); 1,20 ppm  
(S., 2 Methylgruppen)

1-Methyl-3-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-piperidin (34)

Durch Hydrierung des Methobromides von 35 mit Rhodium/Kohle in Wasser wurde der Piperidinalkohol als farbloses Öl vom Sdp.<sub>4</sub> 92-94° gewonnen.

Ausbeute: 83,5 % d. Th.

Das Perchlorat des Alkohols war identisch mit dem oben beschriebenen Salz von 34.

N-[1,1-Dimethyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-propyl]-propionamid (32)

Zu einer magnetisch gerührten Lösung von 5 g (0,029 Mol) Alkohol 34 in 1,45 g (0,036 Mol) Acetonitril und 5 ml Eisessig wurde bei 50-60° tropfenweise ein Gemisch aus 4,7 g Eisessig und 9,5 g konz. Schwefelsäure gegeben. Es wurde weitere 2 Std. bei 60° gerührt und nach dem Abkühlen durch Eingießen in 90 ml 20proz. Natronlauge zersetzt. Das durch Extraktion mit Chloroform und anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels gewonnene Rohprodukt wurde zur Entfernung von Acetamid in wenig verdünnter Salzsäure aufgenommen und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Erneutes Alkalisieren und Extrahieren der wässrigen Lösung mit Chloroform ergab das Piperidinamid, welches nach Destillation in allen Daten mit dem durch Hydrierung von 31 erhaltenen Produkt übereinstimmte.

Ausbeute: 3,2 g (52 % d. Th.)

7. Darstellung von 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (41)

4-(3-Pyridyl)-butan-2-on (36)

20 g (0,136 Mol) 4-(3-Pyridyl)-but-3-en-2-on (12) in 100 ml 99proz. Äthanol wurden mit 1 g Palladium Bariumsulfat-Katalysator bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 3,3 l Wasserstoff in 2,5 Std. wurde vom Katalysator abzentrifugiert, das Äthanol abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Sdp.<sub>1</sub>: 100,5-102° als farbloses Öl

Ausbeute: 18,8 g (93 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1715 cm<sup>-1</sup> (CO-Val.); 1580 cm<sup>-1</sup> und 1480 cm<sup>-1</sup>  
(C=C u. C=N-Val.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 94,5° (Äthanol/Äther)

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO·HClO<sub>4</sub> (249,7)      Ber.: C 43,30 H 5,19 N 5,61

Gef.: C 43,20 H 5,30 N 5,51

3-(3-Hydroxy-3-methyl-butyl)-pyridin (37)

33 g (0,223 Mol) Keton 24 in 200 ml absol. Äther wurden langsam zu einer Lösung von 0,25 Mol Methylmagnesiumjodid in 150 ml absol. Äther zugetropft. Es wurde 4 Std. unter Rühren am Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus gleichen Teilen Eis und konz. Salzsäure gegossen. Die salzsaure Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak-Lösung versetzt, mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Da eine geringe Verunreinigung durch Ausgangssubstanz durch Destillation nicht abgetrennt werden konnte, wurde über das Hydrochlorid gereinigt und erneut destilliert.

Sdp.<sub>1</sub>: 115-117°

Ausbeute: 25 g (65,4 % d.Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3250 cm<sup>-1</sup> (breit) (OH-Val.); 1580 cm<sup>-1</sup>  
und 1480 cm<sup>-1</sup> (C=C u. C=N-Val.); 1020 cm<sup>-1</sup> (OH-Def.)

Pikrat: Gelbe Plättchen vom Schmp.: 126° (Äthanol)

|                                                                       |                              |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (394,3) | Ber.: C 48,73 H 4,60 N 14,21 |
|                                                                       | Gef.: C 48,45 H 4,45 N 14,43 |

Methobromid: Farblose Kristallnadeln vom Schmp.: 129°  
(Äthanol/Äther)

|                                              |                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> NOBr (260,2) | Ber.: C 50,78 H 6,97 N 5,38 |
|                                              | Gef.: C 50,61 H 6,91 N 5,27 |

#### 1-Methyl-3-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-piperidin (38)

Die Hydrierung des Methobromids von 37 mit Rhodium/Kohle nach dem üblichen Verfahren ergab den Piperidylalkohol 38 als farbloses Öl.

Sdp.<sub>1,5</sub>: 98-101°

Ausbeute:

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3180 cm<sup>-1</sup> (breit) (OH-Val.); 2780 cm<sup>-1</sup>  
(CH-Val., N-CH<sub>3</sub>); 1040 cm<sup>-1</sup> (OH-Def.)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.: 112° (Äthanol/Äther)

|                                                              |                             |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO·HClO <sub>4</sub> (285,8) | Ber.: C 46,23 H 8,47 N 4,90 |
|                                                              | Gef.: C 46,25 H 8,34 N 4,86 |

N-[1,1-Dimethyl-3-(1-methyl-3-piperidyl)-propyl]-propionamid (39)

Eine Mischung aus 2 g (0,036 Mol) Propionitril, 5 g (0,027 Mol) Alkohol 38 und 5 ml Eisessig wurden bei 50-60° tropfenweise mit einem Gemisch aus 4,7 g Eisessig und 9,5 g konz. Schwefelsäure versetzt. Es wurde 2 Std. bei 60° gerührt, nach dem Abkühlen durch Eingießen in einen Überschuß an 20proz. Natronlauge zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformauszüge destillierte als zähflüssiges, farbloses Öl.

Sdp.<sub>1</sub>: 137-139°

Ausbeute: 3,1 g (47,8 % d.Th.)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3435 cm<sup>-1</sup> (NH-Val., Amid); 2780 cm<sup>-1</sup>  
(CH-Val., N-CH<sub>3</sub>); 1670 cm<sup>-1</sup> und 1500 cm<sup>-1</sup>  
(CO-Val. Amid)

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.: 145,5° (Äthanol/Äther)

|                                                                            |                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O·HClO <sub>4</sub> (340,8) | Ber.: C 49,34 H 8,58 N 8,22 |
|                                                                            | Gef.: C 49,64 H 8,51 N 8,00 |

1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (40)

15 g (0,061 Mol) Amid 39 wurden mit einer Lösung von 50 g Kaliumhydroxid in 500 ml Äthylenglykol 48 Std. am Rückfluß gekocht. Da durch anschließende fraktionierte Destillation über eine Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvak. das Amin nicht vom Äthylenglykol abgetrennt werden konnte, wurde das Gemisch 36 Std. mit Petroläther perforiert. Der Petrolätherauszug enthielt nur noch wenig Äthylenglykol, von dem das Amin nun als Dihydrochlorid abgetrennt wurde. Die aus dem Salz freigesetzte Base destillierte DC-rein als farbloses Öl.

Sdp.<sub>4</sub>: 91-92°

Ausbeute: 8,4 g (74,3 % d.Th.)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3160\text{ cm}^{-1}$  (breit) ( $\text{NH-Val.}$ );  $2790\text{ cm}^{-1}$   
( $\text{CH-Val.}$ ,  $\text{N-CH}_3$ )

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp.:  $189^\circ$  (Äthanol/Äther)

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$  (284,8)      Ber.: C 46,41   H 8,85   N 9,84  
Gef.: C 46,70   H 8,61   N 9,87

### 8) Versuch einer Ritter Reaktion an Diphenylcarbinolen

#### 3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-äthyl)-pyridin (41)

10 g (0,075 Mol) Pyridin-3-essigsäuremethylester, gelöst in 100 ml absol. Tetrahydrofuran, wurden innerhalb 90 Min. unter Rühren zu einer Lösung von 0,2 Mol Phenylmagnesiumbromid in 200 ml absol. Tetrahydrofuran gegeben, vier Std. am Rückfluß gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und in eine Mischung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure und Eis gegossen. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.  $242^\circ$  (Methanol) (Lit. <sup>54)</sup> Schmp.  $240-243^\circ$  (Methanol)

Ausbeute: 9,6 g (42 % d. Th.)

Durch Kochen des Salzes mit 20proz. methanolischer Natronlauge wurde die freie Base erhalten und aus wässrigem Methanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln vom Schmp.  $144,5^\circ$  (Methanol)

(Lit. <sup>54)</sup> Schmp.  $143,8-144^\circ$  (Methanol)

Aus der salzsauren Lösung wurde nach Abtrennen des Hydrochlorides von 41 und Alkalisieren durch Extraktion mit Chloroform neben wenig Ester noch 2,6 g (17,5 % d. Th.) 1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-äthan-1-on erhalten. Das Keton wurde durch dc- und spektralen Vergleich mit nach Vorschrift <sup>55)</sup> hergestellter authentischer Substanz identifiziert.

54) D. Miller u. R. Levine, J. org. Chemistry **24**, 1364 (1959)

55) D. Miller, C. Osuch u. N. Goldberg, J. Amer. chem. Soc. **78**, 674 (1956)

3-(2,2-Diphenylvinyl)-pyridin (42)

5 g Alkohol 41 wurden in 5 ml Eisessig und 0,95 Acetonitril gelöst und bei 50-60° tropfenweise mit einem Gemisch aus 4,7 ml Eisessig und 9,5 g konz. Schwefelsäure versetzt. Der anfangs entstehende Niederschlag löste sich dabei auf. Es wurde noch 2 Std. bei 60° gerührt, nach dem Abkühlen durch Eingießen in 20proz. Natronlauge zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt war einheitlich und zeigte nach Entfernen des Acetamids aus saurer Lösung im IR-Spektrum keine Amid-Bande mehr. Nach dem Umkristallisieren erwies sich die Substanz als reines Dehydratisierungsprodukt 42.

Farblose Kristalle vom Schmp. 73,5° (Äthanol/Petroläther)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N (257,3)

Ber.: C 88,68 H 5,85 N 5,44

Gef.: C 88,27 H 5,85 N 5,56

Bei Einsatz des Olefins 42 in die Reaktion trat keine Veränderung der Substanz ein!

1-Methyl-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-äthyl)-piperidin (43)

Die Hydrierung des Methobromides von 41 mit Rhodium/Kohle in 50proz. Methanol ergab ein zähflüssiges Öl, das aus Äthanol/Petroläther kristallin erhalten werden konnte.

Farblose Nadelchen vom Schmp. 108° (Äthanol/Petroläther)

Ausbeute: 82 % d. Th.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO (295,4)

Ber.: C 81,31 H 8,53 N 4,74

Gef.: C 81,64 H 8,42 N 4,73

1-Methyl-3-(2,2-diphenylvinyl)-piperidin (44)

Unter den für 42 angegebenen Bedingungen einer Ritter-Reaktion entstand als einheitliches Reaktionsprodukt das Vinylderivat 44, das im Kugelrohr destilliert wurde.

Farbloses, zähes Öl vom Sdp.<sub>4</sub> 198-205° (Luftbadtemperatur)

Ausbeute: 91 % d. Th.

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 2780 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>), 1600 cm<sup>-1</sup> (Aromat)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 199° (Äthanol/Äther)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (377,9)      Ber.: C 63,57 H 6,40 N 3,71

Gef.: C 63,40 H 6,27 N 3,60

3-(3-Hydroxy-3,3-diphenyl-propyl)-pyridin (45)

29 g (0,137 Mol) 1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-propan-1-on (20) in 200 ml absol. Tetrahydrofuran wurden innerhalb 60 Min. unter Rühren zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 0,15 Mol Phenylmagnesiumbromid in 200 ml absol. Tetrahydrofuran zugetropft. Es wurde zwei Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure und gestoßenem Eis gegossen. Das ausgeschiedene Salz (≈ 39 g) wurde abgetrennt und zur Freisetzung der Base bis zur vollständigen Lösung in 2 l 10proz. Natronlauge gekocht. Die klare Lösung wurde i. Vak. eingengt, die Base durch Wassergabe ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln vom Schmp. 170,7° (Methanol)

Ausbeute: 27 g (68 % d. Th.)

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (289,4)      Ber.: C 83,01 H 6,62 N 4,84

Gef.: C 83,04 H 6,49 N 4,85

3-(3,3-Diphenylpropen-(2)-yl)-pyridin (46)

Der Rückstand der Ritter-Reaktion war DC-einheitlich (Fließmittel I) und destillierte im Kugelrohr bei  $175-179^{\circ}$  / 0,005 Torr als farbloses zähes Öl, das im IR-Spektrum keine Amid-Bande zeigte.

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp.  $122^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

|                                      |                             |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| $C_{20}H_{17}N \cdot HClO_4$ (371,8) | Ber.: C 64,61 H 4,88 N 3,77 |
|                                      | Gef.: C 64,62 H 5,10 N 3,69 |

9) Versuch einer Synthese von 1-Methyl-3-(2-amino-2,2-diphenyl-äthyl)-piperidin (50)

1,1-Diphenyl-2-(3-pyridyl)-propionitril (47)

115,5 g Natriumamid wurden in 700 ml absol. Toluol gelöst und 300 g (1,5 Mol) Diphenylacetonitril in kleinen Anteilen zugegeben. Diese Lösung wurde tropfenweise mit einer Suspension von 86,6 g (0,58 Mol) Chlormethylpyridin-Hydrochlorid<sup>26)</sup> in wenig Toluol versetzt. Die Reaktionstemperatur stieg hierbei auf etwa  $50^{\circ}$  an. Anschließend wurde das Gemisch unter Rühren bei  $50^{\circ}$  gehalten, bis keine Ammoniakentwicklung mehr nachzuweisen war. Nach dem Abkühlen wurde zunächst einige Male mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase anschließend unter Rühren mit verd. Salzsäure versetzt. Hierbei fiel der größte Teil von 47 als Hydrochlorid aus und konnte auf einer Nutsche abgetrennt werden. Durch wiederholtes Ausschütteln der organischen Phase mit verd. Salzsäure und Einengen der wässrigen Phase ließ sich ein weiterer Anteil des Hydrochlorides gewinnen, während aus der Toluolphase der größte Teil des nicht umgesetzten Diphenylacetonitrils zurückerhalten wurde.

Das Hydrochlorid von 47 wurde durch Umkristallisation aus Methanol/Äther rein erhalten.

Ausbeute: 142 g (76,5 % d. Th.)

Farblose Kristallplättchen vom Schmp. 255° (Methanol/Äther)

$C_{20}H_{16}N_2 \cdot HCl$  (320,8)

Ber.: C 74,88 H 5,34 N 8,73

Gef.: C 74,66 H 5,13 N 8,50

Die Freisetzung der Base aus ihrem Salz erfolgte durch Kochen mit methanolischer Natronlauge.

Ausbeute: 118 g (92 % d. Th.)

Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 131° (Methanol)

$C_{20}H_{16}N_2$  (284,3)

Ber.: C 84,48 H 5,67 N 9,58

Gef.: C 84,19 H 5,48 N 9,62

Methobromid: Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 187,5°  
(Äthanol/Äther)

1, 1-Diphenyl-2-[1-methyl-piperidyl-(3)]-propionitril (48)

Die Hydrierung des Methobromids von 47 in 90proz. Äthanol ergab nach der Destillation im Schwertkolben ein farbloses, zähflüssiges Öl.

Sdp. <sub>1</sub>: 189-191°

Ausbeute: 73,5 % d. Th.

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ): 2780  $cm^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>); 2230  $cm^{-1}$  (C≡N); 1600  $cm^{-1}$   
(Aromat)

Perchlorat: Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 180,5° (Äthanol/Äther)

$C_{21}H_{24}N_2 \cdot HClO_4$  (404,9)

Ber.: C 62,30 H 6,22 N 6,92

Gef.: C 62,56 H 6,39 N 6,92

1, 1-Diphenyl-2-[ 1-methyl-piperidyl-(3) ] -propionamid (49)

22 g (0,072 Mol) Nitril 48 wurden mit einer Lösung von 50 g Kaliumhydroxid in 150 ml 90proz. Äthanol 10 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit der doppelten Menge Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformauszüge enthielt neben dem Amid noch eine Verunreinigung durch Ausgangsnitril. Elution des Rohproduktes der Verseifung über eine Kieselsäule ergab zunächst das Nitril und anschließend dc-reines Amid 49 als farbloses, zähes, nicht kristallisierendes Öl. (Säule: Länge 15 cm; Ø 11 mm; Elutionsmittel: Chloroform 60 g, Äthanol 20 g, konz. Ammoniak 2 g)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3520\text{ cm}^{-1}$  und  $3400\text{ cm}^{-1}$  (NH-Amid);  
 $2780\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N-CH}_3$ );  $1675\text{ cm}^{-1}$  und  $1580\text{ cm}^{-1}$  (Amid)

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp.  $87-89^\circ$  (Chloroform/Petroläther)

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8$  (551,5)

Ber.: C 58,80 H 5,30 N 12,40

Gef.: C 58,51 H 5,53 N 12,26

Hofmann Abbau und Hydrolyse von 49

Zu einer auf  $0^\circ$  abgekühlten Lösung von 20 g Natriumhydroxid in 170 ml Wasser wurde 16 g Brom getropft. 10 g Amid 49 wurden zugegeben und die Suspension 2 Std. bei  $0^\circ$  gerührt. Nach langsamem Erwärmen auf  $60^\circ$  wurde diese Temperatur noch 30 Min. gehalten. Die nach dem Erkalten und anschließender Extraktion mit Chloroform erhaltene Substanz konnte ihrem chromatographischen Verhalten zufolge weder eine Amin, noch eine Amidstruktur aufweisen. Da angenommen wurde, daß es sich hierbei um das zu erwartende Isocyanat handelte, wurde die übliche Verseifung durch 24 stdg. Kochen mit 25proz. Salzsäure<sup>38)</sup> versucht.

Die hiernach resultierende Substanz entsprach jedoch nicht dem Amin, sondern konnte durch chromatographischen Vergleich und durch Vergleich der IR-Spektren als 1-Methyl-3-(2, 2-Diphenyl-vinyl)-piperidin (44) identifiziert werden.

## II) QUECKSILBER(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNGEN

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Dehydrierungen

In Anlehnung an die übliche Arbeitsweise<sup>36)</sup> wurde  $\approx 1$  g Amin, genau gewogen, in eine auf  $70^\circ$  erwärmte Lösung von 8 Oxidationsäquivalenten frischbereitetem Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex gegeben und unter Durchleiten von Stickstoff 1 Std. bei  $75^\circ$  gerührt. Anschließend wurde vom ausgeschiedenen Quecksilber abfiltriert, unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat gesättigt, fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt und noch 24 Std. mit Methylenchlorid perforiert.

Die vereinigten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft und das Rohprodukt durch Eluieren mit Chloroform über eine kurze Säule (Länge 2 cm;  $\varnothing$  2 cm) mit neutralem Aluminiumoxid vorgereinigt.

Das ausgeschiedene Quecksilber wurde rhodanometrisch bestimmt.

Die qualitative und quantitative Untersuchung der Dehydrierungen wurde gc durchgeführt (vgl. allgemeiner Teil).

Die hierbei ermittelten  $T_R$ -Werte sind in Tabelle 2 und 4 wiedergegeben. In Tabelle 3 und 5 ist (mit den dort gemachten Einschränkungen) die gc ermittelte quantitative Zusammensetzung der Dehydrierungsgemische zusammengefaßt.

Auf eine Angabe der Rohausbeuten wurde verzichtet, da sich das Lösungsmittel aus den anfallenden Ölen nur unter teilweisem Verlust an leichtflüchtigen Bestandteilen entfernen ließ.

### 1) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidin (7)

Die Dehydrierung von 7 ergab ein Substanzgemisch, das im DC mit Fließm. IV neben Zersetzungsprodukten und viel Ausgangssubstanz (Rf 0,19) als Hauptreaktionsprodukt Amidin (Rf 0,03) aufwies. Im Erwartungsbereich der Lactame trat nur ein schwacher Fleck bei Rf 0,33 auf.

Abgeschiedene Quecksilbermenge

Für 4 Oxyd. Äquiv.

Ber.: 255,6 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 88,7 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Durch wiederholte fraktionierte Destillation im Kugelrohr ließ sich aus dem Dehydrierungsgemisch eine niedrig siedende Fraktion aus Amin und Amidin abtrennen, aus der das Amidin als Perchlorat gefällt und durch Umkristallisation aus Äthanol/Äther rein erhalten wurde.

### 1-Methyl-octahydro-1,8-naphthyridin (701)

Da eine Freisetzung des stark basischen Amidins aus seinem Salz mit konz. Lauge ohne teilweise Hydrolyse Schwierigkeiten bereitete, wurde die Base über einen basischen Ionenaustauscher mit absol. Äthanol eluiert.

Nach Vertreiben des Lösungsmittels destillierte das Amidin als farbloses Öl von charakteristischem Geruch.

Sdp.<sub>19</sub>: 110-115° (Luftbadtemperatur)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 2860  $\text{cm}^{-1}$  (N- $\text{CH}_3$ ); 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=N-Val., Amidin)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 152° (Äthanol/Äther)

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$  (252,7)

Ber.: C 42,78 H 6,78 N 11,08

Gef.: C 42,55 H 6,61 N 11,04

### 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidon-(6) (703)

Der Rückstand der Destillation von Amin und Amidin destillierte i. Hochvak. bei  $\approx 130^\circ$  / 1 Torr als ein Gemisch dieser beiden Substanzen mit dem Lactam, in dem letzteres stark angereichert war.

Da die Gesamtmenge dieser Fraktion sehr gering war, wurde der höhersiedende Anteil aus mehreren Dehydrierungen gesammelt, aber auch aus dieser größeren Menge ließ sich das Lactam durch Destillation nicht rein erhalten. Daher wurde auf eine 4 cm lange Säule ( $\varnothing$  2 cm) mit neutralem Aluminiumoxid gegeben, zunächst Amin und Amidin durch längeres Behandeln mit einer Mischung aus gleichen Teilen Äther und Petroläther ausgewaschen und anschließend das Piperidon mit Äthanol eluiert. Nach zweimaligem Wiederholen dieser Prozedur destillierte das Lactam als dc reines, farbloses Öl.

Sdp.<sub>1</sub>: 140-145° (Luftbadtemperatur)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) 3380  $\text{cm}^{-1}$  (NH-Val.), 2850  $\text{cm}^{-1}$  (N-CH<sub>3</sub>-Val.)  
1620  $\text{cm}^{-1}$  (CO-Val. Lactam)

NMR-Spektrum Seite 39 (Abb. 4).

### Phenylharnstoffderivat

0,001 Mol Piperidon, in 2 ml absol. Benzol gelöst, wurde bei Raumtemperatur mit 0,002 Mol frisch destilliertem Phenylisocyanat versetzt. Die nach einiger Zeit im Kühlschrank ausfallenden Kristalle wurden aus absol. Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 138° (Methanol)

### 1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidon-(2) (702)

500 mg Amidin wurden durch 1,5stdg. Kochen mit 5 ml Wasser nahezu quantitativ zum 2-Piperidon<sub>702</sub> verseift.

Nach Extraktion mit Chloroform und Verdampfen des Lösungsmittels destillierte das Piperidon im Kugelrohr bei 150-155° / 3 Torr als dc-reines, zähes, farbloses Öl.

Rf 0,33 (Fließm. IV)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3370\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $2870\text{ cm}^{-1}$  (N- $\text{CH}_3$ -Val.)  
 $1620\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val. Lactam)

NMR-Spektrum Seite 39 (Abb. 3).

### Phenylharnstoffderivat

Darstellung wie oben angegeben.

Farblose Kristalle vom Schmp.  $130-131^\circ$  (Methanol)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (289,4)                      Ber.: C 66,41 H 8,01 N 14,52

Gef.: C 66,70 H 7,84 N 14,34

IR-Spektrum (KBr):  $3335\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $2860\text{ cm}^{-1}$  (N- $\text{CH}_3$ )  
 $1680\text{ cm}^{-1}$  und  $1525\text{ cm}^{-1}$  (Harnstoff)  
 $1595\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val., Lactam)

### 2) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(aminobutyl)-piperidin (16)

Das Dehydrierungsgemisch von 16 zeigte nach üblicher Aufarbeitung im DC mit Fließm. IV neben Zersetzungsprodukten und Ausgangssubstanz (Rf 0,25) zwei ineinanderliegende Flecken für Amidin (Rf 0,04) und einen weiteren für Lactam (Rf 0,42).

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 236,5 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 117,0 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Durch Destillation bei  $79-82^\circ$  / 1,5 Torr ließ sich ein Gemisch von Amin und Amidin abtrennen, anschließend ging bei  $135-140^\circ$  / 1 Torr eine Fraktion über, in der hauptsächlich Lactam enthalten war. Die weitere Aufarbeitung folgte der für 7 angegebenen Vorschrift.

1,7-Dimethyl-octahydro-1,8-naphthyridin (161)

Die aus ihrem Perchlorat über einem basischen Ionenaustauscher mit abs. Äthanol freigesetzte Base war ein farbloses, stark aminartig riechendes Öl.

Sdp.<sub>1,5</sub>: 85-86°

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 2860 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>-Val.), 1610 cm<sup>-1</sup>  
(C=N-Val. Amidin)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 151-152° (Äthanol/Äther)

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (266,7)

Ber.: C 45,03 H 7,18 N 10,50

Gef.: C 45,13 H 7,05 N 10,51

1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidon-(6) (163)

Nach Destillation im Kugelrohr lag ein farbloses, zähflüssiges Öl vor.

Sdp.<sub>3,5</sub>: 180-184° (Luftbadtemperatur)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3360 cm<sup>-1</sup> (NH-Val.), 2860 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>)  
1620 cm<sup>-1</sup> (CO-Val. Lactam)

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): um 3,04 ppm (M. H<sub>c</sub>), 2,91 ppm (S. H<sub>a</sub>)  
2,34 ppm (M. H<sub>b</sub>), 1,68 ppm (S. -NH<sub>2</sub> austauschbar)  
(vgl. Abb. 4, S. 39)

1-Methyl-3-(3-aminobutyl)-piperidon-(2) (162)

Das Piperidon wurde durch Hydrolyse des Amidins analog zu hergestellt. Seine Retentionszeit im GC entsprach dem sehr schwachen Peak bei T<sub>R</sub> 18 min (Säule 1) des Dehydrierungsgemisches.

Sdp.<sub>1,5</sub>: 144-148°, farbloses, zähes Öl.

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3350\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $1620\text{ cm}^{-1}$  (Lactam)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,14 ppm (M.  $\text{H}_b$ ), 2,91 ppm (S.  $\text{H}_a$ )

2,21 ppm (M.  $\text{H}_c$ ), 2,52 ppm (S.  $-\text{NH}_2$

austauschbar) (vgl. Abb. 3, S. 39)

Mol.-Gew. (massenspektrometrisch): Ber.: 184,3 Gef.: 184

### Versuche zur Hydrolysebeständigkeit des Amidins 161

Beim Eluieren der Base über eine 25 cm lange Säule ( $\varnothing$  2 cm) von basischem Aluminiumoxid verschiedener Aktivitätsstufen, sowie beim Arbeiten mit neutralem Aluminiumoxid oder Kieselgel und basischen Elutionsmitteln, trat teilweise Hydrolyse ein.

Reines Amidin wurde auf einer DC-Platte mit einem alkalischen Fließmittel (Äthanol 40 / Chloroform 60 / konz. Ammoniak 15) chromatographiert. Es traten zwei Flecken auf bei  $R_f$  0,27 und  $R_f$  0,52. Die Substanz mit  $R_f$  0,27 wurde isoliert und erneut chromatographiert, wobei nun hauptsächlich der Fleck bei  $R_f$  0,52 resultierte.

Wurde die Dehydrierung statt bei  $75^\circ$  im siedenden Wasserbad durchgeführt, so enthielt das Dehydrierungsgemisch nur 6 % Amidin, aber 31 % 2-Piperidon 162. Die Gesamtausbeute blieb etwa gleich.

Ein Gemisch aus gleichen Teilen Amin 16 und Amidin 161 wurde unter verschiedenen Bedingungen in saurem und basischem Milieu hydrolysiert. Die gc ermittelte Abnahme des Amidins ist in Tabelle 1 auf Seite zusammengefaßt.

### Cyclisierung von 162

300 mg 2-Piperidon 162 wurden unter Zusatz weniger Kristalle p-Toluolsulfonsäure so lange bei  $160\text{--}170^\circ$  / 20 Torr gehalten, bis die Substanz vollständig überdestilliert war. Nach zweimaligem Wiederholen dieser Prozedur lagen 165 mg (55 % d. Th.) reines Amidin 161 vor, das in seinen Daten mit dem durch Dehydrierung erhaltenen Amidin übereinstimmte.

### Natriumborhydrid-Hydrierung von 161

200 mg Amidin in 15 ml 99proz. Äthanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 4 Std. anteilweise mit 200 mg Natriumborhydrid versetzt. Anschließend wurde noch 1 Std. zum Sieden erhitzt, kurz mit wenig verdünnter Salzsäure aufgekocht, und i. Vak. das Äthanol abgedampft.

Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert.

190 mg Rohprodukt bestanden gc-einheitlich aus Amin 16.

### Dehydrierung von 16 in saurer Lösung

0,6 g Amin 16 wurden bei 80° mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-ÄDTA in 30 ml 5proz. Essigsäure 1 Std. dehydriert und wie üblich aufgearbeitet.

Quecksilberabscheidung: 9,5 % d. Th.

Das Dehydrierungsgemisch enthielt neben 5 % Amidin 161 und 1 %

6-Piperidon auch 2,5 % 2-Piperidon 162.

### 3) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl) piperidin (23)

Das Rohprodukt der Dehydrierung von 23 erwies sich als ein Gemisch von 4 Substanzen. Neben Ausgangssubstanz (Rf 0,43 mit Fließm. IV), Amidin (zwei ineinanderliegende Flecken bei Rf 0,15) und 6-Piperidon (Rf 0,59) war auch ein größerer Anteil 2-Piperidon (Rf 0,59) enthalten.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 171,5 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 139,0 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Durch fraktionierte Destillation ließ sich eine nieder siedende Fraktion aus Amin und Amidin und ein höher siedender Anteil erhalten, der hauptsächlich aus den beiden Lactamen bestand. Aus der ersten Fraktion wurde das Amidin als Perchlorat abgetrennt und durch wiederholte Umkristallisation aus Äthanol/Aether rein gewonnen.

#### 1-Methyl-7-phenyl-octahydro-1,8-naphthyridin (231)

Die aus ihrem Perchlorat freigesetzte Base stellte nach Destillation ein farbloses, zähflüssiges, nicht kristallisierendes Öl dar.

Sdp.<sub>4</sub>: 165-168°

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 2860 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>), 1610 cm<sup>-1</sup> (C=N-Val. Amidin)

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 141-141,5° (Äthanol/Äther)

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (328,8)      Ber.: C 54,80 H 6,44 N 8,52

Gef.: C 55,29 H 6,25 N 8,52

#### 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-piperidon-(6) (233)

Aus der höher siedenden Fraktion des Dehydrierungsgemisches ließ sich das 2-Piperidon durch wiederholte längere Destillation mit p-Toluolsulfonsäure bei 180-190° und 5 Torr weitgehend entfernen. Eine völlige Abtrennung durch Cyclisierung zum Amidin gelang jedoch nicht.

Daher wurde mit Benzaldehyd in absol. Benzol eine Schiff'sche Base hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Dioxan/Petroläther wurde das Azomethin durch kurzes Aufkochen mit verd. Salzsäure hydrolysiert, die saure Lösung zunächst dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Alkalisieren mit Pottasche das 6-Piperidon mit Chloroform extrahiert.

Da die Base erst bei höheren Temperaturen destillierte, war das gc-einheitliche Destillat durch Pyrolyseprodukte immer leicht gelb gefärbt.

Sdp.  $0,009$ :  $208-211^{\circ}$  (Luftbadtemperatur) als zähes, nicht  
kristallisierendes Öl

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3350\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $2860\text{ cm}^{-1}$  (N- $\text{CH}_3$ )  
 $1620\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val., Lactam),  $1595\text{ cm}^{-1}$  (Aromat)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,28 ppm (M., Aromat), um 3,05 ppm (M.,  $\text{H}_c$ )  
2,90 ppm (S.,  $\text{H}_a$ ), 2,32 ppm (M.,  $\text{H}_b$ ) (vgl. Abb. 4, S. 39)

Mol.-Gew. (massenspektrometrisch): Ber.: 246,3 Gef.: 246

#### 1-Methyl-3-(3-amino-3-phenyl-propyl)-piperidon-(2) (232)

Das 2-Piperidon entstand in nahezu quantitativer Ausbeute durch ein-  
stündiges Kochen des Amidins 231 mit Wasser.

Eine Reinigung des Rohproduktes durch Destillation war jedoch nicht  
möglich. Bei  $170-180^{\circ}$  (Luftbadtemperatur) und 0,5 Torr trat teilwei-  
se Cyclisierung ein, so daß ein Gemisch von Lactam und Amidin über-  
destillierte.

Aus dem Rohprodukt der Verseifung von 231 ließ sich das 2-Piperidon  
jedoch als Pikrat rein erhalten.

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp.:  $199-201^{\circ}$  (Äthanol)

$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8$  (475,5)

Ber.: C 53,05 H 5,30

Gef.: C 53,31 H 5,48

#### Amid

Zur Spektroskopie wurde das rohe 2-Piperidon mit Acetanhydrid/  
Pyridin acetyliert und das gebildete 1-Methyl-3-(3-phenyl-  
3-acetamidopropyl)-piperidon-(2) (234) aus Dioxan/Petroläther  
umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.  $29^{\circ}$  (Dioxan/Petroläther)

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $2860\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N-CH}_3$ ),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val. Amid),  $1610\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val. Lactam)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $7,28\text{ ppm}$  (S. Aromat),  $3,16\text{ ppm}$  (M.  $\text{H}_b$ )  
 $2,20\text{ ppm}$  (M.  $\text{H}_c$ ),  $1,99\text{ ppm}$  (S.  $-\text{CO-CH}_3$ )  
(vgl. Abb. 3, S. 39)

#### Versuch einer Cyclisierung von 1-Methyl-3-(3-amino - 3-phenyl-propyl)-piperidon-(6) (233)

6-Piperidon 233 wurde mit wenigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure in einem Kugelrohr, an das direkt eine mit flüssiger Luft gekühlte kleine Kühlfalle angeschlossen war, 4 Std. bei 2 Torr auf  $200^{\circ}$  erhitzt. Anschließend wurden Kugelrohr und Kühlfalle mit Chloroform ausgespült und die Chloroformlösungen direkt im GC untersucht.

Dabei zeigte sich, daß das Kugelrohr wenig überdestilliertes 6-Piperidon enthielt, während in der Kühlfalle nur Spuren mehrerer Pyrolyseprodukte nachweisbar waren.

#### Versuchte Darstellung eines Amins aus 1-Methyl-7-phenyl- octahydro-1,8-naphthyridin

A)

200 mg Amidin 231 in 20 ml Amylalkohol wurden bei  $130-140^{\circ}$  unter Rühren mit 2,5 g Natrium versetzt. Nach Auflösung des Natriums wurde abgekühlt und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt, wieder alkalisiert und erneut extrahiert. In beiden Chloroformausschüttelungen ließ sich gc neben sehr wenig Amidin nur Amin 23 nachweisen.

B)

150 mg Amidin 231 in 15 ml 99proz. Äthanol wurden unter Rühren bei 0° innerhalb von 6 Std. anteilweise mit 150 mg Natriumborhydrid versetzt. Anschließend wurde mit wenig Wasser versetzt, noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Chloroform extrahiert.

De und ge waren neben Amin 23 nur Spuren einer Substanz mit aminal-ähnlichen Eigenschaften nachzuweisen.

#### 4) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (40)

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid. -Äquiv.

Ber.: 216,2 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 146,8 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Das Rohprodukt der Dehydrierung von 40 wies 5 Substanzen auf:

Amidin (Rf 0,03), Amin (Rf 0,27), 2-Piperidon (Rf 0,44), 6-Piperidon (Rf 0,44) und Aminal (Rf 0,66; entfärbt Dragendorff's Reagens) (Fließm. IV).

Bei der üblichen Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes traten im Chloroformextrakt alle 5 Verbindungen auf. Die nachfolgende Methylenchloridperforation ergab dagegen nahezu ausschließlich Aminal 401.

Aus dem Gemisch der Chloroformextrakte ließ sich eine niedriger siedende Fraktion aus Amin, Amidin und Aminal abtrennen, während die Lactame erst bei höherer Temperatur destillierten. Aus der ersten Fraktion wurden Amin und Amidin gemeinsam als Perchlorate gefällt und das Amidinsalz durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Äther rein gewonnen. In der Mutterlauge hinterblieb das Aminal stark angereichert.

1, 7, 7-Trimethyl-octahydro-1, 8-naphthyridin (402)

Die aus dem Perchlorat wie üblich freigesetzte Base destillierte als farbloses, stark aminartig riechendes Öl.

Sdp. :<sub>3</sub> 85-87°

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. : 195-196° (Äthanol/Äther)

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (280, 8)

Ber.: C 47,06 H 7,54 N 9,98

Gef.: C 47,28 H 7,69 N 9,98

IR-Spektrum (KBr): 3340 cm<sup>-1</sup> (NH-Val., Perchlorat), 2870 cm<sup>-1</sup>  
(N-CH<sub>3</sub>), 1640 cm<sup>-1</sup> (Amidiniumstruktur)

1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidon-(2) (403)

Das durch einstündiges Kochen von 402 mit Wasser erhaltene Piperidon entsprach in seinen chromatographischen Eigenschaften dem 2-Piperidon der Dehydrierung.

Sdp. <sub>3</sub>: 158-163° (Luftbadtemperatur)

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3350 cm<sup>-1</sup> (NH-Val.) 1625 cm<sup>-1</sup> (CO-Val.)

1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidon-(6) (404)

Aus dem Gemisch der Lactame ließ sich das 2-Piperidon durch wiederholte längere Destillation mit wenigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure bei 200° und 23 Torr unter Ringschluß zum Amidin nahezu vollständig entfernen. Im Hochvak. destillierte anschließend mit geringen Verunreinigungen das 6-Piperidon. Eine vollständige Reinigung gelang schließlich säulenchromatographisch an einer 15 cm langen Säule (Ø 11 mm) aus neutralem Aluminiumoxid durch Elution mit Fließm. II

Sdp. <sub>2,5</sub>: 181-185° (Luftbadtemperatur) als farbloses, zähes Öl

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 3360 cm<sup>-1</sup> (NH-Val.), 2860 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>)  
1620 cm<sup>-1</sup> (CO-Val. Lactam)

Mol.-Gew. (massenspektrometrisch): Ber.: 198,1 Gef.: 198

#### 1, 7, 7-Trimethyl-decahydro-1, 8-naphthyridin (401)

Das Methylenchloridperforat des Dehydrierungsansatzes und die Mutterlauge der Perchloratfällung von Amin und Amidin, in denen das Aminoal stark angereichert war, wurden zusammengegeben und das Aminoal an einer Kieselsäuresäule abgetrennt. (Säule: Länge 15 cm, Ø 11 mm. Elutionsmittel: konz. Ammoniak 2 g, Äthanol 20 g, Chloroform 60 g) Die ersten Fraktionen enthielten ein einheitliches Aminoal.

Die Kugelrohrdestillation des Eluts ergab ein farbloses Öl, das bei 133-137° / 13 Torr destillierte und beim Stehen im Kühlschrank nach kurzer Zeit zu farblosen Kristallen vom Schmp. 46-49° erstarrte. Durch Umkristallisieren aus sehr wenig Petroläther (50-70°) wurden farblose Plättchen vom Schmp. 49-51° erhalten.

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (182,3)

Ber.: C 72,47 H 12,16 N 15,37

Gef.: C 72,74 H 11,71 N 15,35

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): Schwache NH-Val.-Schwingung um 3200 cm<sup>-1</sup>;  
2780 cm<sup>-1</sup> (N-CH<sub>3</sub>); keine Carbonylbände.

Massenspektrum und NMR-Spektrum vgl. S. 43 - 45.

#### Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 401

20 mg 1, 7, 7-Trimethyl-decahydro-1, 8-naphthyridin (401) wurden mit einem Überschuß an Hg(II)-ÄDTA-Komplex in wässriger Lösung 1 Std. bei 75° dehydriert. Eine Quecksilberabscheidung setzte hierbei erst

nach 20 Min. ein (Dehydrierung des Amins 40; Hg-Abscheidung nach 3 Min.). Die gc-Untersuchung des Rohproduktes der Dehydrierung ergab eine Zusammensetzung aus 7 % Ausgangssubstanz 401, 32 % 1, 7, 7-Trimethyloctahydro-1, 8-naphthtyridin (402) und 42 % 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidon-(2) (403). 6-Piperidon 404 war nicht nachzuweisen. Dagegen waren noch 15 % einer weiteren Substanz mit  $T_R = 34$  Min. (Säule 1,  $170^\circ$ ) vorhanden, bei der es sich wahrscheinlich um ein weiteres Hydrolyseprodukt des Amidins 402 handelt. Auf eine Untersuchung dieser Verbindung mußte wegen der geringen Substanzmenge verzichtet werden.

Wurde die Dehydrierung bei  $80-90^\circ$  durchgeführt, so war nach 2 Std. sämtliche Ausgangsverbindung in das 2-Piperidon 403 und die Verbindung mit  $T_R = 34$  Min. umgesetzt.

#### 5) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidin (3)

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 310,5 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 136,8 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Das Rohprodukt der Dehydrierung wies im DC mit Fließmittel IV neben Amidin (Rf 0,18), Amin (Rf 0,27) und Lactam (Rf 0,42) eine weitere Substanz mit Rf 0,50 auf, die Dragendorff's-Reagens entfärbte. Daneben war viel Zersetzungsprodukt entstanden. So wurde bei Einsatz von 1 g Amin nur 560 mg Destillat erhalten. Ein größerer Ansatz wurde fraktioniert destilliert und dabei eine Hauptfraktion mit Sdp.  $_{18} 98-102^\circ$  und ein geringer Anteil mit Sdp.  $_3 168-174^\circ$  (Luftbadtemperatur) erhalten.

Da sich in der höher siedenden Fraktion nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur eine Reihe von Zersetzungsprodukten gebildet hatte, die eine Reindarstellung des Hauptbestandteiles unmöglich machten,

wurde diese Substanz nicht weiter untersucht. Aufgrund ihres chromatographischen Verhaltens und nach den Ergebnissen bei den Dehydrierungen der anderen Aminoäthyl-piperidine zu schließen, dürfte es sich hierbei jedoch um das 1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidon-(6) handeln.

Aus der niedriger siedenden Fraktion ließen sich Amin und Amidin als Perchlorate fällen. In der Mutterlauge verblieb die Substanz mit Rf 0,50, für die eine Aminostruktur angenommen wurde, stark angereichert. Beim Versuch, diese Substanz entsprechend der Gewinnung von 401 über eine Kieselgel-Säule zu reinigen, trat Zersetzung ein. (Säule: Länge 15 cm, Ø 11 mm. Elutionsmittel: konz. Ammoniak 3 g, Äthanol 30 g, Chloroform 60 g).

Durch Gaschromatographie des Dehydrierungsgemisches an Säule 2 mit angeschlossenem Massenspektrometer ließ sich jedoch ein sauberes Massenspektrum der Substanz erhalten. Das hieraus entnommene Molekulargewicht M 140 und die Fragmentierung im MS sowie das dem Amino 401 vergleichbare chromatographische Verhalten dieser Substanz lassen auf das 1-Methyl-octahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin schließen.

#### Perchlorat von 1-Methyl-hexahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin (302)

Aus dem Gemisch der Perchlorate von Amin und Amidin ließ sich das Amidin erst durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Äther abtrennen. Die Amidinstruktur in dieser Verbindung konnte durch NMR- und IR-Spektroskopie bewiesen werden. Eine C-H-Bestimmung war wegen Substanzmangels nicht mehr möglich.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 118-119° (Äthanol/Äther)

$C_8H_{14}N_2 \cdot HClO_4$  (238,7)

Ber.: N 11,74

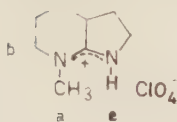
Gef.: N 11,53

IR-Spektrum (KBr): Starke Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  (Amidiniumgruppe)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 ppm (M. austauschbar,  $\text{H}_e$ );

3,56 ppm (M.,  $\text{H}_b$  und  $\text{H}_d$ ); 3,19 ppm

(S.,  $\text{H}_a$ ); 2,76 ppm (M.,  $\text{H}_c$ )



#### 6) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin (11)

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 255,6 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 113,5 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Im Dehydrierungsgemisch ließen sich gc und dc 4 Substanzen nachweisen: Amidin (Rf 0,16 mit Fließmittel IV), Amin (Rf 0,28) 6-Piperidon (Rf 0,44) und eine weitere Verbindung mit Rf 0,63.

1 g eingesetztes Amin ergab nach der Dehydrierung insgesamt  $\approx$  600 mg Destillat. Hierbei wurden wieder zwei Fraktionen abgenommen.

Die niedrig siedende Fraktion ( $\text{Sdp}_{17} 92-96^\circ$ ) enthielt Amin, Amidin und Aminal, während die hochsiedende Fraktion hauptsächlich aus 6-Piperidon bestand.

Nach Abtrennung von Amin und Amidin als Perchlorate aus der niedrig siedenden Fraktion hinterblieb hauptsächlich die Substanz mit Rf 0,63.

Wie die entsprechende Substanz aus der Dehydrierung von 3 zersetzte sich diese Verbindung bei einer versuchten säulenchromatographischen Reinigung. Durch Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektroskopie ließ sich jedoch wieder ein Massenspektrum dieser Verbindung er-

halten, welches ebenso wie das chromatographische Verhalten darauf schließen lassen, daß es sich hierbei um das 1,6-Dimethyl-octahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin handelt.

Perchlorat von 1,7-Dimethyl-hexahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin (112)

Wiederholte fraktionierte Kristallisation der Perchloratfällung von Amin 11 und Amidin 112 an Äthanol/Äther ergab das Amidinsalz als farblose Kristallnadeln vom Schmp.  $164^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

$C_9H_{16}N_2 \cdot HClO_4$  (252,7)

Ber.: C 42,78 H 6,78 N 11,08

Gef.: C 42,68 H 6,50 N 11,00

IR-Spektrum (KBr)/ Starke Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  (Amidiniumgruppe)

1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidon-(6) (113)

Durch zweimalige Destillation der hochsiedenden Fraktion des Dehydrierungsgemisches ließ sich ein Lactam rein gewinnen, dessen Struktur als 6-Piperidon durch das NMR-Spektrum eindeutig bewiesen wurde.

Sdp.  $3$ :  $185-190^{\circ}$  (Luftbadtemperatur), farbloses, nicht kristallisierendes Öl

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $3350\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $2860\text{ cm}^{-1}$  (N- $CH_3$ )  
 $1620\text{ cm}^{-1}$  (CO-Val.)

NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ): 2,92 ppm (S.,  $H_a$ ); 2,30 ppm (M.,  $H_c$ );  
um 3,08 ppm (M.,  $H_b$ ); 2,68 ppm (S. austauschbar,  $-NH_2$ ); (vgl. Abb. 4, S. 39)

7) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (33)

Abgeschiedene Quecksilbermenge

Für 4 Oxid. -Äquiv.

Ber.: 236,5 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 118,0 ml 0,1 n  $\text{NH}_4\text{SCN}$

DC und GC des Rohproduktes ließen ein Gemisch von 4 Substanzen erkennen: Amidin (Rf 0,18), Amin (Rf 0,32), 6-Piperidon (Rf 0,58) und Aminal (Rf 0,63) (Fließmittel IV).

Entsprechend der Aufarbeitung der anderen Dehydrierungen von Amino-äthyl-piperidinen ließ sich durch fraktionierte Destillation nur eine Trennung in eine niedrigsiedende und eine hochsiedende Fraktion erreichen.

1,6,6-Trimethyl-octahydro-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin (331)

Aus der niedrig siedenden Fraktion ließen sich Amin und Amidin als Perchlorate nahezu vollständig abtrennen. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergab die Substanz mit Rf 0,63 (Fließmittel IV), welche bei 140-145° (Luftbadtemperatur) / 18 Torr mit wenig Verunreinigung durch Amin destillierte. Eine weitere Reinigung durch Destillation ließ sich nicht erreichen. Beim Versuch einer säulenchromatographischen Reinigung auf einer Kieselgelsäule trat Zersetzung der Substanz ein.

Das IR-Spektrum dieser Verbindung in  $\text{CHCl}_3$  weist eine Bande bei  $3350\text{ cm}^{-1}$  für NH-Val. und bei  $1600\text{ cm}^{-1}$  eine relativ scharfe Bande für NH-Def. des Pyrrolidinringes auf. Carbonylbanden fehlen. Dies läßt ebenso wie das Massenspektrum dieser Verbindung (S. 51), und ihr chromatographisches Verhalten auf die formulierte Struktur eines Aminals schließen.

Perchlorat von 1, 6, 6-Trimethyl-hexahydro-pyrrolo-[2, 3-b] -  
pyridin (332)

Wiederholte fraktionierte Kristallisation der gemeinsamen Fällung von Amin und Amidin ergab das Perchlorat des Amidins als farblose Nadeln vom Schmp. 192, 5-193, 5° (Äthanol/Äther).

$C_{10}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$  (265, 7)                      Ber.: C 45,03 H 7, 18 N 10, 50  
Gef.: C 45, 05 H 7, 21 N 10, 51

IR-Spektrum (KBr): Starke Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  (Amidiniumstruktur)

1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidon-(6) (333)

Durch wiederholte Destillation ließ sich aus der hochsiedenden Fraktion das Lactam rein gewinnen. Die Struktur eines 6-Piperidons konnte durch NMR-Spektroskopie bewiesen werden.

Farbloses, zähflüssiges, nicht kristallisierendes Öl vom  
Sdp.  $2$ :  $173-178^\circ$  (Luftbadtemperatur)

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $3350\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.),  $1620\text{ cm}^{-1}$  (CO-Lactam)

NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ): 2, 92 ppm (S.,  $H_a$ ); 2, 40 ppm (M.,  $H_c$ )  
3, 16 ppm (M.,  $H_b$ ); 1, 64 ppm (S. austauschbar,  $-NH_2$ )  
(vgl. Abb. 4, S. 39)

Phenylharnstoffderivat:

Darstellung wie bei 703

Farblose Kristalle vom Schmp.:  $153-154^\circ$  (Benzol/Petroläther)

IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ):  $3430\text{ cm}^{-1}$  (NH-Val.);  $2860\text{ cm}^{-1}$  ( $N-CH_3$ )  
 $1690\text{ cm}^{-1}$  und  $1520\text{ cm}^{-1}$  (Harnstoff);  $1615\text{ cm}^{-1}$   
(CO-Val., Lactam)

Mol.-Gew. (massenspektroskopisch): Ber.: 303,4 Gef.: 303

III) QUECKSILBER(II)-ACETAT-DEHYDRIERUNG VON 1-METHYL-  
3-(3-AMINO-3-METHYL-BUTYL)-PIPERIDIN (40)

Eine Lösung von 1 g Amin 40 und 10 g Quecksilber(II)-acetat (6 Oxid. - Äquiv. ) in 25 ml 5 proz. Essigsäure wurde 8 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Nach weiterem 20-tägigem Stehen im Dunkeln wurde vom ausgeschiedenen Quecksilber(I)-acetat abfiltriert und der Niederschlag anteilweise mit 25 ml 5proz. Essigsäure und dann mit Aceton gewaschen.

Abgeschiedene Menge Quecksilber(I)-acetat:

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Für 2 Oxid. -Äquiv. | Ber. : 2,84 g Quecksilber(I)-acetat |
| Für 4 Oxid. -Äquiv. | Ber. : 5,68 g Quecksilber(I)-acetat |
|                     | Gef. : 0,68 g Quecksilber(I)-acetat |

In das Filtrat wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet; das Quecksilbersulfid wurde abfiltriert und mit 20 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat gesättigt und nach fünfmaliger Extraktion mit Methylenchlorid weitere drei Tage mit Methylenchlorid perforiert. Vorsichtiges Eindampfen der gesamten Extrakte i. Vak. ergab nur etwa 300 mg Rückstand. Die gc-Untersuchung des Rohproduktes wies neben viel Ausgangsamin 40 nur etwa 3 % 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridin (401) und etwa 8 % 1,7,7-Trimethyl-octahydro-1,8-naphthyridin (402) auf. Eine Substanz mit dem  $T_R$ -Wert des 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidon-(6) (404) war im GC nur in Spuren (  $\approx$  1 %) nachzuweisen.



## LEBENS LAUF

Am 22. Oktober 1943 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ernst Specks und seiner Ehefrau Margarete, geb. Buschen, in Golkrath, Kreis Erkelenz, geboren.

Von 1950 - 1954 besuchte ich die Volksschule in Golkrath und anschließend das Städtische Gymnasium in Erkelenz, an dem ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Bahnhof-Apotheke in Mönchengladbach bestand ich im März 1965 das pharmazeutische Vorexamen in Düsseldorf.

Vom Sommersemester 1965 an studierte ich Biochemie an der Universität Tübingen. Im Sommersemester 1966 wechselte ich zum Pharmaziestudium, das ich am 4.10.1968 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen in Tübingen abschloß.

Nach fünfmonatiger Kandidatentätigkeit in der Bismarck-Apotheke in Mönchengladbach begann ich im März 1969 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen mit der Abfassung dieser Dissertation.

Im Oktober 1969 folgte ich Professor Möhrle an das Pharmazeutische Institut der FU Berlin, an dem ich die vorliegende Arbeit im Sommersemester 1972 beendete.









